

Nebenwirkungen und Vergiftungen bei Einnahme von Pyrazolderivaten

von

Hans Matthäus Söder

aus

Aschaffenburg

Aus dem Institut für Rechtsmedizin
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. Dr. E. Weinig

Nebenwirkungen und Vergiftungen bei Einnahme von Pyrazolderivaten

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt

von

Hans Matthäus Söder

aus

Aschaffenburg

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät der
Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. Dr. H. Pauly

Referent: Prof. Dr. Dr. M. Geldmacher von Mallinckrodt

Korreferent: Prof. Dr. Dr. E. Weinig

Tag der mündlichen Prüfung: 9.1.1973

Inhaltsverzeichnis:

=====

A. <u>Einleitung und Allgemeines:</u>	Seite	1 - 6
B. <u>Problemstellung:</u>	Seite	6 - 7
C. <u>Nebenwirkungen und Vergiftungsfälle, die nach Einnahme von Pyrazolderiva- ten beobachtet worden sind.</u>		
I. Blutbildstörungen	Seite	8 - 56
=====		
1. <u>Agranulocytose</u>	Seite	8 - 32
<u>Einleitung</u>	Seite	8 - 12
<u>Definition des Begriffs</u>	Seite	11
<u>Synonyma</u>	Seite	11 - 12
<u>Klinische Symptome und Ver- lauf</u>	Seite	12
Aminopyrin - Agranulocytose	Seite	12
Phenylbutazon - Agranulo- cytose	Seite	14
<u>Statistische Angaben</u>	Seite	15 - 28
<u>Morbidität</u>	Seite	24
<u>Letalität</u>	Seite	25
<u>Mechanismus</u>	Seite	27

Therapie (Nach Bock)	Seite	31
 2. <u>Die Leukopenie</u>	Seite	32 - 37
Allgemeines	Seite	32 - 33
Definition des Begriffs	Seite	33
Morbidität	Seite	33 - 35
Letalität	Seite	35
Klinische Symptome	Seite	36 - 37
Therapie	Seite	37
 3. <u>Leukämie</u>	Seite	38 - 45
Allgemeines und Historisches.	Seite	38 - 39
Definition des Begriffs	Seite	39
Häufigkeit	Seite	39
Geschlechtsverteilung	Seite	43
Altersverteilung	Seite	43
Aetiologie	Seite	44
Therapie	Seite	44 - 45
 4. <u>Anämien</u>		
a) Blutungsanämien	Seite	46 - 49
Vorkommen	Seite	47
Alters- und Geschlechts- verteilung	Seite	47
Letalität	Seite	47
Klinischer Verlauf (akute Formen)	Seite	48

Therapie	Seite	49
b) Hämolytische Anämien	Seite	49 - 51
Einleitung	Seite	49
Häufigkeit	Seite	49 - 50
Alters- und Geschlechts-		
verteilung	Seite	50
Letalität	Seite	50
Therapie	Seite	51
c) Aplastisches Anämie	Seite	51 - 54
Häufigkeit	Seite	51 - 52
Altersverteilung	Seite	52
Geschlechtsverteilung	Seite	52
Letalität	Seite	52 - 53
Klinischer Verlauf	Seite	53
Histologie	Seite	53
Therapie	Seite	53 - 54
5. <u>Thrombocytopenien</u>	Seite	54 - 56
Einleitung	Seite	54
Morbidity	Seite	54 - 55
Alters- und Geschlechts-		
verteilung	Seite	55
Letalität	Seite	55
Ursachen und Mechanismus	Seite	55

Klinischer Verlauf	Seite	55 - 56
Therapie	Seite	56

II. Organschädigungen

=====

1. <u>Nierenschädigungen</u>	Seite	57 - 64
Einleitung	Seite	57 - 58
1) Funktionsstörungen	Seite	57 - 58
Hämaturien	Seite	57 - 58
Proteinurien	Seite	60
Zusammenstellung über die einzelnen Veröffentlichungen	Seite	61
2) Akutes Nierenversagen	Seite	65
Häufigkeit	Seite	65
Altersverteilung	Seite	65
Geschlechtsverteilung	Seite	65
Letalität	Seite	66
Klinische Symptome	Seite	66
Ursache und möglicher Me- chanismus	Seite	67
Histologie	Seite	67
Therapie	Seite	67

2. <u>Leberschädigungen</u>	Seite	68 -	74
Allgemeines	Seite		68
Vorkommen und Nebenwirkungen	Seite		68
Letalität	Seite		71
Alters- und Geschlechtsver-			
teilung	Seite		73
Therapie	Seite		74
3. <u>Herz- und Kreislaufschädigungen</u> .	Seite	75 -	77
Allgemeines und Zeitpunkt des			
Auftretens	Seite		75
Vorkommen	Seite		76
Therapie	Seite		77
4. <u>Hautreaktionen</u>	Seite	78 -	95
Allgemeines	Seite		79
Einteilung der Hautreaktionen ...	Seite		79
Morbidität.....	Seite	79 -	81
Alters- und Geschlechtsver-			
teilung	Seite		81
Geographische Besonderheiten	Seite		82
Letalität	Seite		82

Einzelbesprechung:

a) Die Thrombocytopenische Purpura .	Seite	82
--------------------------------------	-------	----

Lokalisation.....	Seite	83
Mechanismus	Seite	83
Therapie	Seite	83
 b) Vasculitis cutis allergica	Seite	83
Allgemeines und Historisches ...	Seite	83
Vorkommen	Seite	84
Ausgang	Seite	85
 c) Fixe Arzneimittalexantheme	Seite	86
Allgemeines	Seite	86
Lokalisation	Seite	86
Morphologie	Seite	86
Mechanismus	Seite	86
Nachweis	Seite	87
 d) Kleinfleckiges disseminierte Arzneimittalexanthem	Seite	87
 e) Urtikaria	Seite	87
Allgemeines	Seite	87
Vorkommen	Seite	88
Klinischer Verlauf (nach Bandmann)	Seite	88
 f) Erythema exsudativum multi- forme maius	Seite	88

Letalität.....	Seite	89
Klinische Symptome	Seite	89
Therapie	Seite	90
 g) Epidermolysis acuta toxica ..	Seite	90
Definition	Seite	90
Synonyma des Begriffs	Seite	90
Morbidität	Seite	91
Letalität	Seite	92
Geschlechtsverteilung	Seite	94
Altersverteilung	Seite	94
Ätiologie	Seite	94
Klinische Symptome	Seite	94
Komplikationen	Seite	95
Therapie	Seite	95
 5. <u>Gastro - Intestinal - Erschei-</u>		
<u>nungen</u>	Seite 97 -	113
Allgemeines	Seite	97
Einteilung	Seite	97
Morbidität	Seite	98
Alters- und Geschlechtsver-		
teilung	Seite	104
Rassische und geographische		
Besonderheiten	Seite	104
Letalität	Seite	106
Klinische Symptome	Seite	107

Histologie und Magenulcus.....	Seite	107
Ursachen:	Seite	108
1. Disposition	Seite	108
2. Dosierung	Seite	109
3. Dauer der Behandlung ..	Seite	110
4. Abhängigkeit vom Medikament	Seite	110
Pathogenese	Seite 111 -	113
6. <u>Die strumigene Wirkung der Pyrazol-</u>		
<u>derivate</u>	Seite 114 -	117
Allgemeines	Seite	114
Morbidity	Seite	114
Altersverteilung	Seite	114
Geschlechtsverteilung	Seite	115
Prognose	Seite	115
Mechanismus und Hemmung (Theo-		
rien).....	Seite	115
Klinisches Bild	Seite	116
Histologisches Bild	Seite	117
Therapie	Seite	117
III. Vergiftungen	Seite 117 -	126
=====		
Gründe für eine Überdosierung	Seite	117

Grad und Dauer der Überdosierung ..	Seite	118
Häufigkeit der Vergiftungen	Seite	119
<u>1. Akute Formen</u>	Seite	120
<u>2. Chronische Formen</u>	Seite	122
<u>Klinische Verlaufsformen</u>	Seite	122
Die Aminopyrin - Vergiftung	Seite	122
Die Phenylbutazon - Vergiftung	Seite	124
Die Antipyrinvergiftung	Seite	124
Chronische Vergiftungen	Seite	125
Therapie der Vergiftungen	Seite	125
 <u>7. Übersicht und Schlußstabellen</u>		
<u>und -folgerungen</u>	Seite	127- 140
Vergleich der Pyrazolderivate	Seite	
mit anderen Analgetika	Seite	127
Die schweren Nebenwirkungen	Seite	132
Gesamtletalität der schweren		
Nebenwirkungen	Seite	138
Tödlich verlaufende Nebenwir-		
kungen	Seite	139
Schluß	Seite	141- 142
Zusammenfassung	Seite	142 -143
Literaturverzeichnis	Seite	I- XXXVI

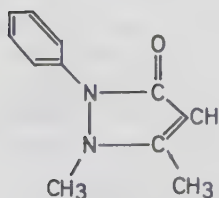
A. Einleitung und Allgemeines:

=====

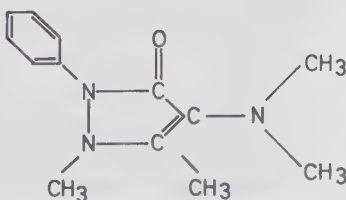
Seit vielen Jahrzehnten haben sich Pyrazolderivate als äußerst wirksame Analgetika, Antipyretika, Antiphlogistika und Antirheumatika erwiesen. Ihre Hauptvertreter sind das Phenazon (Synonyma: Antipyrin), das Aminophenazon (Synonyma: Aminopyrin, Amidopyrin, Pyramidon), das Phenylbutazon (1946 von Stenzl entwickelt) und das Oxyphenbutazon (I. Metabolit des Phenylbutazon). Die Strukturformel dieser Arzneimittel sind aus der nachfolgenden Abbildung 1 zu ersehen.

Strukturformel der wichtigsten Pyrazolderivate

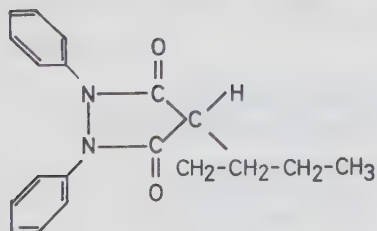
Abb. 1



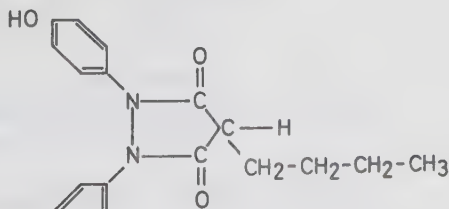
Phenazon



Aminopyrin



Phenylbutazon



Oxyphenbutazon

Unzählige Medikamente enthalten diese Stoffe. Eine Zusammenstellung solcher Arzneimittel ist die Tabelle Nr. 1. Sie wurde an Hand von Angaben erstellt, die in den einzelnen Veröffentlichungen gemacht wurden. (Siehe Literaturverzeichnis). Die Übersicht kann keinen Anspruch auf Vollständigkeit erheben.

Tab. Nr. 1

Arzneimittelspezialitäten die Pyrazolderivate enthalten

PHENAZON:

Antipyrin (Hoechst), Auralgicin (Fisons Pharmaceuticals), Auralthone (Wade Pharm), Dismenol (Inter-Alia-Pharmaceutical), Felsol (British Felsol), Otalgan (Süd Medica, München), Rybronsol (Rybar Lab.), Sedonan (Napp), Tympalgin (West Silten). -

CSSR: Astmin, Felsol, Yastyl.

USA: Analgesine Liq. (Elder), Aurlcaine (Brook, Labs), Auralgan (Ayerst), Bramoso sol (Tilden-Yates, Lab.), Collyrium (Wyeth), E-R-O (I. Texas Pharm. Inc.), Felsol (Americ Felsol), Lanylgan (Ayerst), L-EpiFrin (Allergan), PhenylinCaps (Mallard), Pre-Fri-A (Allergan), Otcocaine (Professional), Otocort (Lemmon), Othratol (Messengill), Ray-Auretone (Raymer), Rhinalgin (Ayerst), Sominat (National Drug), Sulf-Auretone (Rayme), Tympagesic (Warren Teed), Tyotocin (Merck).

PROPYPHENAZON:

Saridon (La Roche), Tomanol (Besteht aus Phenylbutazon und Propyphenazon). -

Bemerkung:

Die Phenazone werden heute hauptsächlich als Augen-, Ohren- und Nasentropfen verwandt.

Fortsetzung Tab. Nr. 1

AMINOPYRIN:

Amidopyrine (Hoechst), Pyramidon; Amidozon eW (Bayer), Aneucal, Dimapyrin, Novamidon, Gardan (Hoechst), Cibalgin, Optalidon, Tropax (Tropen), Veramon (Schering).

CSSR: Algena, Antasthman, Sedolor.

USA: Amidofebrin, Amidopyrazoline, Anafibrina, Novamidon, Pyradome, Pyramidon, Amidopyrin, Larodon, Methapyrone. -

Bemerkung:

In der roten Liste sind in Deutschland allein über 300 aminopyrinhaltige Arzneimittel vermerkt! -

METAMIZOL:

Baralgin (A. Roussel Pharma), Buscopan compositum (Boehringer), Gardan (Hoechst), Dipyrone, Novalgine-Chinin, Palerol compositum, Pyrisan.

USA: Barone, Demethone, Di-Podil, Dipral, Diprofarn, Dpron, Fevonil, Hyprone, Kay-Pyrone, Methampyrone, Narone, Nartrate, Pydirone, Pyralgin. -

NIFENAZONE:

Thylin (West Silten), Nicopyron (Trommsdorff).

MONOPHENYLBUTAZON:

Monazon, Mobutazon, Metapyrin, Escopyrin.

PHENYLBUTAZON:

Butazolidin, Delta-Butazolidin, Butazolidin-Alka, Parazolidin (Geigy), Irgapyrin, Wofapyrin, Tomanol, Elmedal.

Australien: Buton, Butalgin, Butacal, Butaphen, Butazone, Phenylbuten, Butoroid, Rubatone, Butarex, Butazolidin.

Fortsetzung Tab. Nr. 1

OXYPHENBUTAZON:

Tanderil.

SULFINPYRAZON:

Anturan.

Die Anwendung der Pyrazolderivate war und ist weit verbreitet. So wurden bereits in den zwanziger und dreißiger Jahren in den Vereinigten Staaten von Amerika jährlich mehr als 30 Millionen Verschreibungen von Aminopyrin registriert (Zernechel, 1967). Mit dem Phenylbutazon, das in unserer Zeit große Bedeutung gewonnen hat, wurden im Zeitraum von 1950 - 1960 etwa 50 Millionen Patienten behandelt (v. Rechenberg, 1961). Jahr für Jahr werden auf der Welt Milliarden Tabletten pyrazolderivathaltiger Arzneimittel eingenommen.

Wie nahezu alle wirksamen Medikamente haben auch die Pyrazolderivate Nebenwirkungen. Diese sind zum Teil schon seit längerer Zeit bekannt. In den sechziger Jahren machten dann amerikanische Wissenschaftler (vor allem Huguley, 1964), verstärkt auf die hämatologischen Nebenwirkungen aufmerksam. Sie erreichten es, daß die Food and Drug Administration, Washington, im Jahre 1964 den Indikationsbereich für die Anwendung von Pyrazolderivaten stark einschränkte und die Verwendung von Aminopyrin und Dipyrone, denen man die meisten derartigen

Nebenwirkungen anlastete, bis auf wenige Ausnahmen praktisch verbot. Andere Länder, zum Beispiel Australien, Großbritannien, Neuseeland und Schweden folgten mehr oder weniger den Empfehlungen der berühmten amerikanischen Arzneimittelkommission. In der Folgezeit ging der Verbrauch in diesen Ländern von Pyrazolderivaten stark zurück. (Siehe Tabelle Nr. 2).

Tab. Nr. 2

Rückgang des Verbrauchs von Pyrazolderivaten nach

Warnung der FDA. vom Jahre 1964.

GROSSBRITANNIEN:

Aminopyrin und Dipyrone werden seit 1964 nicht mehr in den Listen geführt!

Phenylbutazon 1967: Rückgang des Verbrauchs im Vergleich zum Vorjahr um

- 4,1 %

Oxyphenbutazon 1967: Rückgang des Verbrauchs im Vergleich zum Vorjahr um

- 5,1 %

Nifenazone 1967: Rückgang des Verbrauchs im Vergleich zum Vorjahr um

- 50,0 %

SCHWEDEN:

Pyrazolderivate gesamt

1967	24,2 Mill. E.
1968	21,1 Mill. E.
	<u>3,1 Mill. E.</u>

Rückgang des Verbrauches in Prozent: - 13 %

AUSTRALIEN:

Amidopyrin und Dipyrone Ende 1964 aus dem Handel gezogen

Phenylbutazon und Oxyphenbutazon:

1966 Zunahme des Verbrauchs im Vergleich zum Vorjahr um	+ 4,6 %
1967 Rückgang im Vergleich zu 1966 um	-10,5 %
1968 Rückgang im Vergleich zu 1967 um	-14,0 %
1969 Im Vergleich zu 1968 Zunahme um	+ 4,0 %

NEW ZEALAND:

Aminopyrin und Dipyrone Ende 1964 aus dem Handel.
Phenylbutazonverbrauch nach Angabe zurückgegangen ab 1964, jedoch keine konkreten Zahlen erhältlich.

In Deutschland konnte man sich der Auffassung der FDA nicht anschließen (Selecta, 1964)! Hier ist man der Ansicht, daß die von den amerikanischen Wissenschaftlern gemachten Zahlenangaben zumindestens für deutsche Verhältnisse viel zu hoch seien. Die Maßnahmen der Kommission werden für voreilig gehalten.

B. Problemstellung

=====

Die Aufgabe dieser Arbeit ist es, einen Überblick zu geben, wie groß das Risiko einer Therapie mit Pyrazolderivaten wirklich ist. Dabei soll an Hand von Literaturangaben dargelegt werden, welche Nebenwirkungen nach Pyrazolonon auftreten können, wie häufig mit derartigen Ereignissen zu rechnen ist, wer bevorzugt erkrankt, welche oder wieviele solche Fälle von Nebenwirkungen tödlich enden.

Ferner befaßt sich diese Arbeit auch mit Vergiftungsfällen, die durch Pyrazolderivate aufgetreten sind.

Für die Beantwortung all dieser oben aufgeführten Fragen werden vor allem diejenigen Berichte herangezogen, die im Zeitraum von 1959 - 1969 veröffentlicht worden sind.

Blutbildveränderungen
=====

1. DIE AGRANULOCYTOSE:

Eine relativ häufige und gefährliche pathologische Veränderung des Blutbilds ist die Agranulocytose. In vielen Fällen konnte man für ihre Entstehung Pyrazolderivate verantwortlich machen. Besonders dem Aminopyrin (Synonyma: Amidopyrin, Aminophenazon, Pyramidon, Dipyrone) und seinem nahen Verwandten, dem Dipyrone (Synonyma: Metamizol, Analgin (UdSSR)) lastet man diese oft todbringende Nebenwirkung an.

Tab. Nr. 1

DER ANTEIL DER PYRAZOL-BEDINGTEN AGRANULOCYTOSEN AN DER GESAMTZAHL

AUTOR	ZEITRAUM	ANTEIL	PROZENT
Kracke			
Parker 1935	1931 - 34	153/172	90
Solomonson			
zit. n. Selecta	1952 - 54	41/184	22
Huguley 64	1955 - 63	152/830	26
Pretty 65	1946 - 64	9/ 30	30
Arzneimittel-			
kommission	1964 - 65	11/ 45	24
Schweden			

Davon entfallen auf

Fortsetzung Tab. Nr. 1

Amidopyrin	2/ 45	4,4
Metamizol	4/ 45	8,8
Oxyphenbutazon	2/ 45	4,4
Phenylbutazon	3/ 45	6,4

Wo Verfechter und Gegner einer Therapie mit Pyrazolderivaten aufeinanderprallen, führen die letzteren die Agranulocytose ins Feld und können dadurch oft ihre Auffassung durchsetzen. So schränkte - wie ich bereits eingangs erwähnte - die Food and Drug Administration / Washington, deren Urteil nicht nur in den Vereinigten Staaten von Amerika starke Beachtung erwarten darf, hauptsächlich wegen dieser hämatologischen Nebenwirkung den Indikationsbereich für die Anwendung von Aminopyrin und Dipyrone drastisch ein. Außerdem erließ sie die Verfügung, daß jedes aminopyrin- oder dipyronehaltige Präparat die Aufschrift tragen muß: "Warning - This drug may cause fatal agranulocytosis!"

Doch muß man an dieser Stelle erwähnen, daß nicht nur die Pyrazolderivate eine solche Erkrankung auslösen können. Wieviele Arzneimittel dazu imstande sind, ist aus der Tab. Nr. 2 zu ersehen, die dem Buch "Praktische Hämatologie", 1969 von Begemann entnommen ist. Auch ist die Tatsache bemer-

Analgetika	Sedativa	Antihista-	Thyro-	Tuberkulo-	Andere	Verschie-
Antipyre-	Antiepi-	minika	statika	statika	Chemother.	dene
tika	leptika				+ Bacterio.	
Amidopyrin	Hydantoine	Phenothia-	Thioura-	Thiosemi-	Organische	DDT-Pyrethrum-
Novalglin	Dimethy-	zone	cil	carbazon	Arsenverbin-	Aerosol
Irgapyrin	Hydantoine	Antergan	Methimazon	Isoniko-	dungen	Dinitrophenol
Aminophen	Mesantoin	Neocanter-		tinsäure-	Arsenoben-	HG-Diuretika
Corosodin	Hydandal	gan		hydracid	zol	Hydralazine
Veropyrin	Tridione	Pyribenz-		Strepto-	Arsphenamine	Jodochlor-
Dazu Weit-	Persedon	amine		mycin	Salvarsan	hyeroxy-
ere 300	Thiantoine	Tripele-			Goldsalze	quinolin
amidopyrin-	Amytal com-	amine			Wismut	Chinchophen
haltige	pound	Metaphen-			Radiogold	Maratin
Mischprä-	Barbiturate	yle			Milbis	Procainamid-
parate der	Somnosol	Antistin			Silbamidin	hydrochlorid
roten Liste	Corosodine	Chloropro-			Neostihosan	Percoclide
Phenylbutazon	mazine	Thorazine			Sulfonamide	Cortison (?)
Phenacetin					Diabetosta-	
Atophan					tika	
Natrium-					Antibiotika	
gentisat					Penicillin	
Cyrogenine					Chloramphen-	
					icol	

Tab. Nr. 2

Aufstellung derjenigen Substanzen, die eine Agranulocytose hervorrufen können (Aus Begemann, 1969).

kenswert, daß die Zahl der Agranulocytosen bei denen man die Ursache in einer Pyrazolderivat-Therapie zu suchen hat, ständig sinkt (Siehe Tab. Nr. 1). Während in den dreißiger Jahren nahezu 90 % der erfaßten Agranulocytosen dem Aminopyrin zugeschrieben wurden, sind es heute nicht einmal mehr 30 %. Sulfonamide, Quecksilberpräparate und Barbiturate verursachen heute oft weit mehr derartige Schäden; so waren 64 der 184 Agranulocytosen, die Solomonson (zit. n. Selecta 64, Band 6) veröffentlichte, auf diese Medikamente zurückzuführen.

Was versteht man nun exakt unter einer Agranulocytose?

DEFINITION: (nach Bock, 1965)

"Agranulocytose ist ein meist akutes bis subakutes, zumindest subtotales, wenn nicht totales Verschwinden der Granulocyten des Blutes und des Knochenmarks. Erythrocyten sind primär nicht beteiligt."

In der Fachliteratur wird dieses Krankheitsbild unter verschiedenen Namen geführt.

SYNONYMA:

Die Agranulocytose wird von manchen als Neutropenie oder auch als Morbus Schultz bezeichnet. Neutropenie heißt sie, weil hauptsächlich die neutrophilen Granulocyten betroffen sind. Morbus Schultz wird sie zu Ehren des Ber-

liner Hämatologen Werner Schultz (1878 - 1949) genannt, der sie im Jahre 1922 als erster erkannte und beschrieb.

KLINISCHE SYMPTOME UND VERLAUF:

Im großen und ganzen lassen sich bei den Pyrazolderivat-Agranulocytosen zwei Formen unterscheiden:

- a) Die Aminopyrin-Agranulocytose (akut-allergisch)
- b) Die Phenylbutazon-Agranulocytose (akut-allergisch oder chronisch-toxisch).

Die Aminopyrin-Agranulocytose ist schon sehr lange bekannt: Der meist an einer rheumatischen Erkrankung leidende Mensch nimmt ein aminopyrinhaltiges Mittel ein. Tabelle Nr. 3 ist eine Übersicht der Hauptsymptome. Wenn er sensibilisiert ist, kommt es eine halbe Stunde später zu einem Schüttelfrost, der Ausdruck eines rasch ansteigenden Fiebers ist.

Tab. Nr. 3

MANIFESTATIONEN DER PYRAZOL-AGRANULOCYTOSEN

BEGINN	EINLIEFERUNG IN KLINIK	BLUT
Schüttelfrost	Fieber um 39 C°	BKS stark erhöht!
Unwohlsein	blasse Cyanose	
Kraftlosigkeit	leicht anämisch	<u>Blutbild:</u>
Müdigkeit	Tachycardie	neutrophile

Fortsetzung Tab. Nr. 3

Kopfschmerz	Lebervergrößerung	Granulocyten fast verschwunden.
Halsschmerz	eitrige Angina	basophile und eosino- philie verhalten sich unterschiedlich, Mono- cyten vermehrt, relati- ve Lymphocytose. Linksverschiebung.

Dieses Fieber, das meist zwischen 38,5 - 40 C liegt, hat seine Ursache nicht in einer Infektion, sondern in der schnellen Zerstörung der peripheren Granulocyten, die durch einen immunologischen Mechanismus ausgelöst wird. Weitere Symptome der beginnenden Erkrankung sind stärkste Kopfschmerzen und Unwohlsein. (Thierfelder, 1967).

Diese Symptome verschwinden wieder, wenn die Granulocyten aus dem Blut verschwunden sind. Die Übelkeit aber bleibt bestehen. Die Zerstörung der peripheren Granulocyten dauert im Durchschnitt etwa 6 - 8 Stunden. Nach einer Latenzzeit von 12 - 24 Stunden stellt sich dann wieder Fieber ein, das aber nun in einer Infektion, die anfangs meist lokaler Natur ist, ihre Ursache hat. - In diesem Zustand bekommt der Arzt den Patienten in der Regel zu sehen. Sein Aussehen ist blaß, er ist manchmal tachycard (häufig mit Werten zwischen 100 - 120/min), hat vielleicht auch eine Lebervergrößerung (denn auch die Leberzellen werden in Mitleidenschaft ge-

zogen), er ist unsagbar müde und kraftlos. Auf Fragen reagiert der Patient mit starker Verzögerung, und manchmal lassen sich auch Hauterscheinungen in Form einer thrombocytopenischen Purpura beobachten. Der Patient klagt in vielen Fällen über Halsschmerzen. Wenn man dann in den Rachen schaut, sieht man Schleimhautnekrosen. Besonders oft handelt es sich um eine Pharyngitis oder um eine Tonsillitis necrotica ohne Eiter. Auf Grund einer genauen Anamnese läßt sich dann die richtige Diagnose stellen. Wenn man das Krankheitsbild falsch deutet, kann sich in kurzer Zeit aus der lokalen Infektion eine generalisierte entwickeln, und der Patient erliegt dann rasch den Folgen einer Sepsis. -

Phenylbutazon-Agranulocytose:

In vielen Fällen ist das Bild des klinischen Verlaufs, vor allem aber das des Endzustands bei allen Pyrazolderivaten das gleiche, doch gibt es einige bemerkenswerte Unterschiede: Beim Butazolidin und auch bei seinem 1. Metaboliten, dem Oxyphenbutazon, kommen sowohl eine chronisch-toxische als auch eine akut-allergische Form vor. -

Bei der ersteren läßt sich durch eine entsprechende Dosisreduzierung viel erreichen. Auch werden bei dieser Form kaum Hauterscheinungen im Sinne einer thrombocytopenischen Purpura beobachtet. Sie macht etwa 2/3 aller Phenyl-

butazon-Agranulocytosen aus. - Die letztere ist nicht von der Dosis abhängig und der Entstehungsmechanismus gleicht dem der Amidopyrin-Agranulocytose, jedoch zeigt sie folgende Besonderheiten:

1. Der Verlauf ist stark protrahiert. So kommt es nicht selten vor, daß die Erkrankung erst nach Absetzen des Arzneimittels ausbricht. Deshalb wird oft eine falsche Diagnose gestellt. Auch bewahren ständige Blutkontrollen den Patienten nicht vor dieser Erkrankung. (v. Rechenberg, 1961).
2. Selten gelingt es, die Agranulocytose, die durch Phenylbutazon ausgelöst wurde, nach der Ausheilung durch nochmalige kleine Gaben derselben Noxe zu provozieren, wie es bei Dipyrone fast immer der Fall ist. (v. Rechenberg, 1961).
3. Bei dem Medikament "Butazolidin" fehlt die "gekreuzte Agranulocytosenbereitschaft", das heißt: bei Patienten, die gegen Amidopyrin allergisch sind, wird häufig Phenylbutazon gut vertragen. (v. Rechenberg, 1961).

STATISTISCHE ANGABEN:

Nun muß die Frage geklärt werden, wie häufig diese Nebenwirkung auftritt. Hierzu werden folgende Angaben gemacht. Vorweg möchte ich feststellen, daß es sich bei den Berichten über die Pyrazolderivat-Agranulocytosen fast aus-

schließlich um anglo-amerikanische Arbeiten handelt. In der deutschsprachigen Literatur ist, von wenigen Ausnahmen abgesehen, keine verwertbare Zahlenangabe über die Häufigkeit dieser Nebenwirkung zu finden. Welche Ergebnisse konnten nun ermittelt werden? Über die Höhe des Risikos "Pyrazolderivat-Agranulocytose" bestehen die unterschiedlichsten Auffassungen. Dies ist auch kein Wunder, denn das Krankengut, auf Grund dessen die einzelnen Wissenschaftler ihre Berechnungen angestellt haben, war so unterschiedlich in Altersverteilung, Geschlechtsver-

Tab. Nr. 4

HÄUFIGKEIT DER PYRAZOLDERIVAT-AGRANULOCYTOSE

Zeichenerklärung: A- Amidopyrin, P - Phenylbutazon.

AUTOR	JAHR	PATIENTEN- ZAHL	ERKRANKUNGEN	PROZENTE
Lancet	1951	960 A	11	1,1
Discombe	1952	(1000000) A	(2-5)	0,005
Kuzell	1953	800 P	5	0,65
Mauer	1955	3934 P	6	0,15
Meyler	1964	-	-	1,00
Huguley	1964	over all incidence		0,86
Selecta	1964	auf etwa 40-100 Mill. (2-5)	-	0,00005
Zernechel	1967	- A	-	1-6,9 %

teilung, Patientenzahl, Grundleiden und andere Faktoren, daß auch die Ergebnisse verschieden sein mußten. Doch fiel mir bei der Durchsicht der für mich greifbaren Zahlenwerte auf, daß die Angaben der amerikanischen Autoren fast immer höher sind, als die von Autoren anderer Nationalität. Die Häufigkeitsangaben der einzelnen Autoren sind aus Tabelle Nr. 4 ersichtlich. Zernechel (1967), spricht von einer Aminopyrin-Agranulocytose-Häufigkeit von 1 - 6,9 % bei Langzeittherapie. Da er in seinem Bericht keine Quellenangaben anführt, kann man diese Angabe, die in ihrer Höhe einmalig zu sein scheint, nicht nachprüfen. Auffällig ist auch der Hinweis, daß diese Werte für eine Langzeittherapie gelten, obwohl sicher zu sein scheint, daß es sich bei der Aminopyrin-Agranulocytose um ein akut-allergisches Geschehen handelt, das völlig dosisunabhängig ist. -

Meyler (1966) spricht von einer Häufigkeit von etwa 1 %. Für das Phenylbutazon nennt Kuzell (1952) einen Wert von 0,625 %. Mauer (1955) hat bei fast 4.000 Patienten sechs Agranulocytosen registriert. Das entspricht einem Prozentsatz von 0,15. Huguley (1964) - auf Grund seiner Veröffentlichung wurde 1964 das Aminopyrin und das Dipyrone in den USA nahezu verboten - gibt für die Pyrazolderivate eine "over all incidence" von 0,86 % an. Discombe (1952) schätzt das Vorkommen dieser Nebenwirkung auf 2 - 5 Fälle pro einer Million behandelter Patienten. Statistisches Material als Deutschland zu erhalten, ist mir

trotz mehrmaligen Bemühens nicht gelungen. Die einzigen verwertbaren Angaben fand ich in der medizinischen Fachzeitschrift SELECTA, Band 6, Seite 1556 - 57. Hier wird von einem Minimalrisiko gesprochen und das Vorkommen auf etwa 2 - 5 Fälle pro 40 - 100 Millionen Patienten geschätzt. Um mir nach diesen sehr unterschiedlichen Zahlenangaben ein genaueres Bild machen zu können, habe ich die Arzneimittelkommissionen mehrerer Länder um statistisches Material gebeten und teilweise auch von diesen erhalten. - Nach der Sichtung dessen und nach seiner Auswertung

Tab. Nr. 5

PHENYLBUTAZON:

Land: Australien

Bevölkerung etwa 12 Mill. E.

Informationsquelle: Australian Drug Evalvation Committee.

Zeitraum: 1. Oct. 65 - Feb. 70 (4 1/2 Jahre).

Verschreibungen von Phenylbutazon in diesem Zeitraum:

1965 - 70: 4,2 Mill.

Anzahl der registrierten Agranulocytosen: 1

- d.f.: 1) auf 4,2 Millionen Verschreibungen wurde nur eine Agranulocytose registriert.
- 2) da bei einer Verschreibung etwa 20 Tabl. abgegeben wurden, ergibt sich, daß 1 Agranulocytose im Verbrauch von etwa 80 Mill. Tabl. registriert wurde.
- 3) Die Nebenwirkung stellt offenbar nur ein Minimalrisiko dar.
-

Tab. Nr. 6

PHENYLBUTAZON:

Land: Großbritannien

Bevölkerung: 55 Mill. E.

Informationsquelle: Dunlop-Committee/London

Zeitraum: 1964 - 1967.

Registrierte Agranulocytosen in diesem Zeitraum: 26

Verschreibungen von Phenylbutazon:

Bekannt für 1966: 3,68 Mill.

und 1967: 3,53 Mill.

7,21 Mill.

Für 1964 und 65 etw. 7,2 Mill. (Siehe Bemerkung)

zusammen: 14,4 Mill.

Bemerkung:

Für 1964 und 65 dürfte die Zahl der Verschreibungen mindestens so hoch sein wie 66, da sich zu dieser Zeit die Empfehlung der FDA noch nicht so auswirken konnte. Daher kann man anteilmäßig die Zahl der Verschreibungen im Zeitraum 66 - 67 errechnen.

- Daraus folgt:
- 1.) Auf 14,4 Mill. Verschreibungen rund 26 Agranulocytosen.
 - 2.) Auf 550 000 Verschreibungen errechnet sich erst eine Agranulocytose.
 - 3.) Die Nebenwirkung stellt offenbar ein Minimalrisiko dar.
-

Tab. Nr. 7

OXYPHENBUTAZON:

Land: Großbritannien

Bevölkerung: 55 Mill. E.

Zeitraum: 1964 - 1967

Registrierte Agranulocytosen: 19

Verschreibungen von Oxyphenbutazon:

Bekannt für	1966:	685 000
	1967:	650 000

zusammen: 1.335 000

1964 und 1965 etwa ebensoviele Verschreibungen.

- Daraus folgt:
- 1.) So kommen auf etwa 2,7 Mill. Verschreibungen 19 Agranulocytosen.
 - 2.) Auf 142 000 Verschreibungen errechnet sich eine Agranulocytose.
 - 3.) Die Nebenwirkung stellt offenbar ein Minimalrisiko dar.

Bemerkung:

Für 1965 und 1964 dürfte die Zahl der Verschreibungen mindestens genauso hoch sein, da sich zu dieser Zeit (wie vergleichbare Zahlenwerte aus Neuseeland und Australien zeigen) die Maßnahmen der FDA. noch nicht so stark ausgewirkt haben.

Tab. Nr. 8

OXYPHENBUTAZON - PHENYLBUTAZON:

Land: New Zealand

Bevölkerung: etwa 3 Mill.

Informationsquelle: Committee Adverse Effects, New Zealand.

Zeitraum: 1967 - 1968

Anzahl der Agranulocytosen: maximal 8

Berechnung:

Anzahl der Agranulocytosen: 8

Zahl der verbrauchten Tabl.: 17 Mill.

Daraus folgt: auf 2,1 Mill. Tabl. kommt 1 Agranulocytose.

- a) wenn man gleichsetzen würde: ein Patient verbraucht durchschnittlich 20 Tabl., dann würden erst auf 105 000 Patienten eine Agranulocytose treffen (0,0009 %).
- b) wenn man gleichsetzen würde: ein Patient verbraucht durchschnittlich 100 Tabl., dann würden erst auf 21 000 Patienten eine Agranulocytose treffen (0,005 %).
- c) wenn man gleichsetzen würde: ein Patient verbraucht durchschnittlich 1000 Tabl., dann würden erst auf 2 100 Patienten eine Agranulocytose treffen (0,05 %).

FOLGERUNG:

Die Pyrazolderivat-Agranulocytose stellt offenbar nur ein Minimal-Risiko dar in der Größenordnung von maximal einiger Promill.

Tab. Nr. 9

PYRAZOLDERIVATE:

Land: Schweden

Bevölkerung: etwa 8 Mill.

Informationsquelle: Schwedische Arzneimittelkommission

Zeitraum: 1966 - 67

Verbrauch: 1966 etwa 20,0 Mill.

1967 etwa 24,2 Mill.

zusammen: 44,2 Mill.

Anzahl der Agranulocytosen:

1966 Metamizol	8	8
----------------	---	---

1967 Metamizol	13, Phenylbutazon:	2	15
----------------	--------------------	---	----

Gesamt:	23
---------	----

Daraus folgt: Durch Pyrazolderivate bedingte Agranulocytosen auf 44 Mill. verbrauchter Tabl. errechnen sich 23, also eine Agranulocytose auf etwa 2 Mill. Tabl. eingenommen.

- a) wenn man gleichsetzen würde: ein Patient verbraucht durchschnittlich 20 Tabl., dann würde sich erst auf 100 000 mit Pyrazolderivaten behandelter Patienten eine Agranulocytose errechnen (0,001 %).
- b) wenn man gleichsetzen würde: ein Patient verbraucht durchschnittlich 100 Tabl., dann würde sich erst auf 20 000 mit Pyrazolderivaten behandelter Patienten eine Agranulocytose errechnen (0,005 %).
- c) wenn man gleichsetzen würde: ein Patient verbraucht durchschnittlich 1000 Tabl., dann würde sich erst auf 2 000 mit Pyrazolderivaten behandelter Patienten eine Agranulocytose errechnen (0,05 %).

FOLGERUNG:

Die Pyrazolderivat-Agranulocytose stellt offenbar nur ein Minimal-Risiko dar in der Größenordnung von maximal eines Promills.

(Näheres siehe Seite 18 - 22) ergibt sich folgendes

Bild:

Selbst wenn man die zahlreichen, möglichen Fehlerquellen berücksichtigt, die sich zwangsläufig aus den teilweise lückenhaften Informationen ergeben, so kann man dennoch mit ziemlicher Sicherheit sagen, daß die Pyrazol-derivat-Agranulocytose ein relativ seltenes Ereignis darstellt. Das Vorkommen nach den Pyrazolderivaten Phenazon, Propyphenazon und Nifenazon ist nahezu Null. Nach Oxyphenbutazon und Phenylbutazon liegt die Häufigkeit derartiger Risiken im Bereich von Bruchteilen eines Promills. Die Berechnung der Häufigkeit der durch Aminopyrin und Dipyrone bedingten Fälle erwies sich als schwierig, da fast alle Arzneimittelkommissionen, die genaue Statistiken führen, seit 1964 diese Mittel aus ihren Listen gestrichen haben. Doch kann man aus dem Beispiel Schweden ersehen, daß die Häufigkeit eines solchen Ereignisses bei weitem nicht so groß sein kann, wie es Huguley (1964) oder gar Zernechel (1967) angeben. Sie dürfte in der Größenordnung von maximal Bruchteilen eines Promills liegen. So wurden in Schweden im Verlaufe des Jahres 1969 acht Agranulocytosen registriert, die im Metamizol ihre Ursache hatten. Der Verbrauch ist in diesem Land noch ziemlich groß. Dies ist aus der Tatsache ersichtlich, daß noch mehrere Arzneimittel, die diese Komponente enthalten (Baralgin, Buscopan compos., Gardan, Novalgin, Novalgin - chinin, Palerol, comp. Pyrisan), dort im Handel sind. - Bei einer Bevölkerungs-

zahl von rund acht Millionen Einwohner käme also auf eine Million Einwohner im Jahre eine Dipyron-Agranulocytose. Ein weiteres Beispiel: 1964 - 65 wurden in allen Krankenhäusern und Kliniken Schwedens nur 4 Metamizol-Agranulocytosen beobachtet. Im gleichen Zeitraum wurden nach einer Oxyphenbutazon- und Phenylbutazonbehandlung 5 Fälle festgestellt.

MORBIDITÄT:

Welche Menschen werden nun von dieser tückischen Erkrankung heimgesucht?

Es sind zum überwiegenden Teil weibliche Patienten.

(Siehe Tab. Nr. 10). Sie haben in den allermeisten Fällen das vierzigste Lebensjahr bereits überschritten.

In der Aminopyrin-Agranulocytose erkranken doppelt so viele Frauen als Männer (Siehe Tabelle Nr. 10). Bei der Phenylbutazon-Agranulocytose liegt das Verhältnis sogar noch ungünstiger, nämlich bei 1: 3 (Siehe Tab. Nr. 10).

Tab. Nr. 10

GESCHLECHTSVERTEILUNG BEI DEN AGRANULOCYTOSEN

NAME	JAHR	MEDIKAMENT	MANN	FRAU
McCarthy	1964	Phenylbutazon	1	: 3,8
Pretty	1965	Aminopyrin	1	: 2,4
Arzneimittelk. Schweden	1964-65	Pyrazolderivate	1	: 2,5

Fortsetzung Tab. Nr. 10

Kaplan	1968	Phenylbutazon	1	:	3
Begemann	1969	Allgemein	1	:	2

Worin dies seine Ursache hat, kann man heute bestenfalls vermuten. So könnte es an strukturellen, geschlechtsspezifischen Besonderheiten der Granulocyten liegen. Die zweite Möglichkeit wäre, daß einfach bei mehr weiblichen Patienten eine Therapie mit Pyrazolderivaten durchgeführt werden muß. Bei Kindern werden ebenfalls Mädchen weit häufiger betroffen als Knaben (Begemann, 1969).

Die Prognose ist abhängig von der Grundkrankheit, die zur Einnahme des Allergens geführt hat. Weiter spielt die Zahl der nach Krankheitseintritt verbleibenden Granulocyten eine wichtige Rolle. Je geringer dieser Restbestand ist, umso ernster ist die Prognose.

LETALITÄT:

Früher, das heißt, bevor man wirksame Antibiotika und Corticoide für die Therapie zur Verfügung hatte, lag die Letalitätsquote bei nahezu 90 % (Book, 1965). Heute wird sie für deutsche Verhältnisse mit etwa 10 % angegeben (Book, 1965), während sie in den anglo-amerikanischen Ländern immer noch mit 20 - 70 % beziffert wird (Autoren siehe Tabelle Nr. 11).

Die Ursachen für die höhere Empfindlichkeit der englisch sprechenden Völker könnte auf rassische Besonderheiten oder bestimmten Lebensgewohnheiten basieren.

Die durch Phenylbutazon bedingten Agranulocytosen gehen besonders oft tödlich aus. Mauer (1955) nennt 40 %, McCarthy (1964) nennt 38 %, Dunlop-Committee (1967) nennt 77 %. Von Rechenberg (1961) berichtet in seiner Monographie "Butazolidin", daß im Zeitraum von 1951 - 1959 48 tödliche Agranulocytosen nach einer Phenylbutazon-Therapie auftraten. Alle diese fatalen Krankheitsfälle wurden in anglo-amerikanischen Ländern beobachtet. Etwa im gleichen Zeitraum wurden schätzungsweise 50 Millionen Patienten (von Rechenberg, 1961) mit Phenylbutazon behandelt, das bedeutet, daß auf eine Million Patienten eine tödlich verlaufende Agranulocytose auftrat. Ferner ist festzustellen, daß Frauen unter 50 Jahren und Männer seltener erkranken. Wenn sie aber eine Agranulocytose entwickelt haben, sterben sie viel häufiger daran als ältere, weibliche Patienten (Ersichtlich aus der Aufstellung von McCarthy (1964) und Pretty (1965)). Falls Kinder an einer Pyrazolderivat-Agranulocytose erkranken, ist die Prognose als besonders ungünstig zu bezeichnen (Zernechel, 1967).

Tab. Nr. 11

STERBLICHKEIT BEI PYRAZOLDERIVAT-AGRANULOCYTOSEN IN PROZENT:

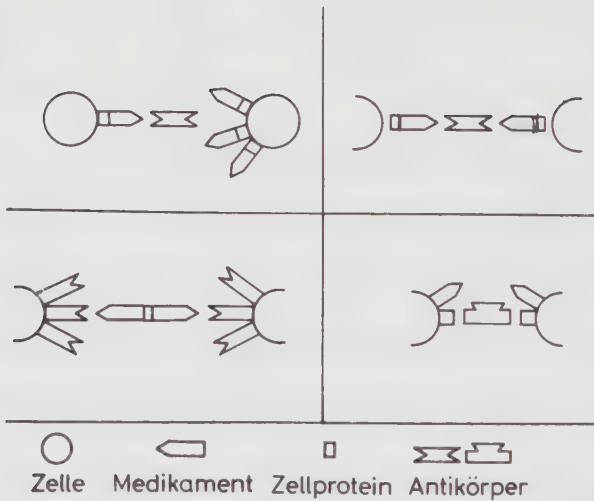
AUTOR	JAHR	ARZNEI	PATIENTEN- ZAHL, DAVON VERSTORBEN	PROZENT
Selecta	1964	Aminopyrin	-	20 - 50 %
McCarthy	1964	Phenylbutazon	29/11	38 %
Dunlop-Com.	1964-7	Phenylbutazon	26/20	77 %
Dunlop.Com.	1964-7	Oxyphenbutazon	19/ 6	32 %
Pretty	1965	Aminopyrin	8/ 4	50 %
Bock H.E.	1965	-	-	10 %
Mauer	1955	Phenylbutazon	25/10	40 %
Arznei Schwe- den	1966	Metamizol	8/ 2	25 %
Kaplan	1967	Aminopyrin	-	20 - 30 %
Meyler	1967	-	-	30 %
Zernechel	1967	Aminopyrin	-	20 - 50 %

MECHANISMUS:

(nach Thierfelder 1964 und 67)

Die Agranulocytose entsteht durch eine immunologische Reaktion. Den angenommenen Mechanismus kann man zwar auch heute noch nicht völlig beweisen, doch herrscht in vielen Teilfragen Klarheit. So ist man gut über die Natur der Antikörper informiert, die diese Reaktion auslösen. Bei den Antikörpertypen handelt es sich um

Abb. Nr. 2



THEORIEN

Über den Reaktionsmechanismus bei allergischen, medikamentösen Zytopenien nach ACKROYD, MIESCHER, MOESCHLIN, THIERFELDER. (Aus Thierfelder's : Die Pyramidon - Agranulocytose)

thermostabile Gammaglobuline, die streng humanspezifisch sind und Leukocyten jeglicher Blutgruppe agglutinieren. Diese Antikörper kommen in verschiedenen Variationen vor und zwar sind sie, je nach der Dauer der Sensibilisierung des betreffenden Patienten, von unterschiedlicher Arzneimittelspezifität. Je länger die Sensibilisierung andauert, umso mehr verwandte Arzneimittel werden gleichfalls nicht mehr vertragen.

Wie kommt es nun zur Antikörperbildung und zur Zerstörung der Granulocyten?

Darüber gibt es mehrere Theorien: (Siehe hierzu Abb. Nr. 2)

1. Ackroyd (1949) vertritt folgende Auffassung und hat sie durch mehrere Experimente gesichert:

Das Allergen verbindet sich mit einem Zellprotein. Wenn dies geschehen ist, ist aus dem Allergen ein Antigen geworden, und dieses ruft nun die Bildung von Antikörpern hervor. Diese Antikörper agglutinieren Leukocyten, indem sie mit zellständigen Allergenen reagieren. -

2. Miescher (1961) vermutet, daß die Verbindung des Allergens mit dem Zellprotein ein neues Vollantigen bildet mit den provozierten Antikörper einen Komplex. Diese Komplexe bleiben in Lösung und kollidieren wahllos mit Leukocyten, Erythrocyten und Thrombocyten. Die Leuko-

cyten jedoch, die sie lädieren, agglutinieren sie
(Siehe Abb. Nr. 2).

3. Nach Moeschlin (1952) lagert sich der allergische Antikörper an die Zellen, also an die Leukocyten selbst an; diese werden vom Antikörper zur Agglutination gebracht. Wenn diese Theorie richtig wäre, müßte man wohl ein bivalentes Antigen fordern, das zwei Antikörpertragende Zellen agglutiniert.
4. Eine weitere Möglichkeit nennt Thierfelder (1964): Das Allergen lagert sich unspezifisch allen Blutzellen an. Der sensibilisierte Mensch aber empfindet nur die Kombination Aminopyrin - Leukocyt als Antigen und bildet dagegen Antikörper, welche nur gegen diese gerichtet sind. Dies könnte erklären, warum es nur zu einer immunologischen Reaktion kommt, wenn alle drei Partner vorhanden sind. - Zwei Besonderheiten sind noch zu erwähnen.
 - a) Bei Konzentration des Arzneimittels über 0,1 mo 1/ml. kommt es zur Inhibition. Das heißt, wenn eine bestimmte optimale Konzentration überschritten ist, nimmt die Agglutinabilität wieder ab. (Thierfelder, 1967).
 - b) Die zweite Besonderheit ist die Nichtagglutinabilität der Leukocyten eines Spenders, der kurz (z. B. einen Tag) vorher agglutinierbare Leukocyten hatte. (Thier-

felder, 1967).

Beide Phänomene kann man sich bis heute noch nicht erklären.-

THERAPIE:

(nach Bock, 1965).

Die Therapie einer Pyrazolderivat-Agranulocytose sollte folgende Maßnahmen umfassen:

1. Am wichtigsten ist es, daß man das Arzneimittel, auf das man die allergische Reaktion zurückführt, sofort absetzt. Außerdem muß man den Patienten deutlich klar machen, welche Gefahr es für ihn bedeuten würde, wenn er abermals dieses Mittel einnehmen würde.
2. Da als Komplikation eine Sepsis droht, muß man unverzüglich mit der Infektbekämpfung beginnen. Aus diesem Grunde verabreicht man dem Patienten ein Breitband-Antibiotikum in hohen Dosen. Dabei muß man solche Antibiotika vermeiden, die unter Umständen auch eine derartige Erkrankung auslösen könnten. (Siehe dazu Tab. Nr. 2).
3. Die Gabe von Vitamin C hat sich in den allermeisten Fällen bewährt. Der Körper hat offenbar in diesem Zustand einen erhöhten Bedarf an Ascorbinsäure.

4. Wenn Wasser oder Elektrolytverluste auszugleichen sind, gibt man physiologische Kochsalzlösung, Glucose - oder Laevuloselösungen als Dauertropf.-
5. Bei schweren und schwersten Fällen ist die Anwendung von Glucocorticoiden angezeigt. Sie stimulieren das Knochenmark zur beschleunigten Bildung von Granulocyten. -
6. Manche befürworten in schwersten Fällen Frischbluttransfusionen, jedoch ist der Wert dieser Maßnahme sehr umstritten.
7. In schweren Fällen kann man auch Gammaglobuline geben. Man injiziert täglich 5 ml i.V.
8. Auf sorgfältige Körperhygiene ist peinlichst zu achten. -

Wenn man dies alles getan hat, kann man in nahezu 90 % der Fälle erwarten, daß die Erkrankung nach 14 - 28 Tagen überwunden ist.

1. DIE LEUKOPENIE:

Eine weitere pathologische Veränderung des weißen Blutbildes, die man oft nur als Vorstadium einer Agranulocytose ansieht, ist die Leukopenie.- Diese Nebenwirkung tritt nach der Ein-

nahme von Pyrazolderivaten weit häufiger auf als die Aggranulocytose, jedoch wird von ihr viel weniger Notiz genommen als von dieser. So sind in der Literatur über diese Nebenwirkung relativ selten Fallverschreibungen zu finden. Selbst in den Listen der Arzneimittelkommissionen sind auffallend wenige Leukopenien registriert. So wurden vom Dunlop - Committee in einem Zeitraum von etwa 4 Jahren (1964 -67) und bei Verschreibungszahlen von vielen Millionen lediglich neun Leukopenien festgehalten. Der australischen Arzneimittelkommission wurden von 1965 - 70 sieben derartige Fälle gemeldet. Die Hauptursache für die geringe Beachtung, die diese Erkrankung findet, dürfte sein, daß sie in vielen Fällen gar nicht diagnostiziert wird (Fehlende Blutbildkontrollen), da sie klinisch in vielen Fällen kein bedrohliches Krankheitsbild darstellt. -

Was versteht man nun unter einer Leukopenie?

DEFINITION:

Von einer Leukopenie kann man sprechen, wenn die weißen Blutkörperchen unter 4000/mm vermindert sind (Begemann 1969).

MORBIDITÄT:

Die Häufigkeitsangaben, die von den einzelnen Autoren gemacht werden, liegen zwischen 0,1 und 3 %. Bei einem Krankengut von 16 886 Patienten errechnet sich ein Durchschnitts-

wert von 0,4 % (Siehe Tab. Nr. 12).

An dieser Stelle muß man darauf hinweisen, daß manche Autoren (z. B. Strandberg (1965), Kamp und Wollweber (1964), Guckelberger (1967)) auch bei einem relativ großen Krankengut keine einzige Leukopenie gesehen haben.- Als zweites ist zu beachten, daß in der Tabelle Nr. 12 fast ausschließlich

Tab. Nr. 12

HÄUFIGKEIT DER DURCH PYRAZOLDERIVATE BEDINGTEN LEUKO-
PENIEN

AUTOR	JAHR	MEDIKAMENT	PATIENTEN- ZAHL	ERKRAN- KUNGS- ZAHL	PROZENT
Lüllmann	1961	Phenylbutazon	etw. 11000	-	0,5 - 3
McCarthy	1964	Phenylbutazon	5697	48	0,8
Kamp und Wollweber	1964	Phenylbutazon	771	0	0,0
Berovic	1964	Tomanol	60	2	3,3
Sperling	1964	Oxyphenbutazon	776	2	0,26
Strandberg	1965	Phenylbutazon	2200	0	0,0
Thune	1967	Monophenyl. u. Diphenylbutazon	114	0	0,0
Guckel- berger	1967	Delta-Butazon	422	0	0,0
Schmidt	1967	Oxyphenbutazon	6856	11	0,16
Gesamt: (ohne Lüll- mann)		Pyrazolderivate	16886	63	0,4

Patienten aufgeführt werden, die mit den Pyrazolderivaten Oxyphenbutazon und Phenylbutazon behandelt worden sind. Berichte über durch Amidopyrin und Dipyrone bedingte Leukopenien für den Zeitraum von 1959 - 69 sind kaum zu finden (Ausnahmen: Veröffentlichungen von Jushkievich, L.B. (1965), Schwedische Arzneimittelkommission (1964 - 1969)). Dies dürfte damit zusammenhängen, daß hauptsächlich diese Pyrazolderivat-Leukopenien Vorstadien der Agranulocytose darstellen (der akut-allergischen Form). Ihre Häufigkeit dürfte in etwa mit der der Aminopyrin-Agranulocytose gleichzusetzen sein.--

LETALITÄT:

Todesfälle, die allein durch eine Pyrazolderivat-Leukopenie verursacht wurden, stellen eine extreme Rarität dar. So wurden in Großbritannien in einem Zeitraum von 4 Jahren (1964 - 67) nur zwei Todesfälle von der zuständigen Arzneimittelkommission registriert. In Australien trat innerhalb von 5 Jahren (1965 - 1970) nicht ein einziger Todesfall ein, der durch eine Pyrazolderivat-Leukopenie verursacht war.

Fatal enden nur solche Erkrankungen, die entweder Vorstadien einer Agranulocytose sind, oder Fälle, bei denen eine Pancytopenie vorliegt.

KLINISCHE SYMPTOME:

Eine interessante Arbeit fand ich in der russischen Literatur, in der an Hand von jahrelangen Beobachtungen Aufschluß über den Einfluß von Pyrazolderivaten auf das Blutbild gegeben wird. Jushkievich(1965) ließ das Blutbild einer Gruppe von 45 Arbeitern, die in staatlichen pharmazeutischen Betrieben tätig waren, über Jahre beobachten. Von diesen waren die meisten Frauen (90 %). Ihr Alter betrug 20 bis 40 Jahre. Von den 45 waren 35 ausschließlich mit Pyramidon in Berührung gekommen. Diese Gruppe wurde nun zur Endauswertung herangezogen. Die zeitliche und arbeitsintensive Exposition wurde genau festgestellt. Zur Kontrolle wurde gleichzeitig eine 14-köpfige Kontrollgruppe beobachtet, die keinerlei Berührung mit Pyramidon hatte. -

Folgende Beobachtungen konnten gemacht werden:

- a) Die Arbeiterinnen gaben an, daß sie vor allem gegen Schichtende Kopfschmerzen hätten. Sie fühlten sich dann schwach, es werde ihnen häufig "schwarz" vor den Augen und manchmal hätten sie Schwindelanfälle.
- b) Bei regelmäßigen Blutbilduntersuchungen wurden die folgenden Befunde erhoben: Etwa die Hälfte (51,5 %) hatte stark verminderte Leukocytenzahlen, die auch während der

ganzen Beobachtungszeit niemals wesentlich anzusteigen schienen. Davon hatten 8,5 % weniger als 4000 Leukocyten/ pro mm³, also Leukopenie im Sinne von Bege-
mann (Siehe oben), - Weitere 20 % befanden sich an der Grenze zur Leukopenie.

Bei ihnen wurden Leukocytenwerte zwischen 4500 und 4000 Leukos pro mm³ festgestellt. -

Bemerkenswert erscheint mir ferner die Tatsache, daß 26 der 35 Versuchspersonen eine relative Neutropenie hatten. Bei 16 von diesen beobachteten Personen war es sogar eine absolute Neutropenie. Sie hatte nämlich weniger als 2560 Neutrophile pro mm³. Eine Linksverschiebung, die hier Ausdruck des vermehrten Leukocytenverfalles ist, wurde in 11 der Fälle beobachtet. Bei der 14-köpfigen Kontrollgruppe war nur ein derartiger Befund zu erheben.

THERAPIE:

Bei der Pyrazolderivat-Leukopenie genügt in den allermeisten Fällen eine Absetzung des die Nebenwirkung verursachenden Medikaments, um die Erkrankung nach kurzer Zeit abklingen zu lassen. In schweren Fällen sollte man wie bei einer Agranulocytose verfahren. -

3. DIE LEUKÄMIE

Im Jahre 1960 verdächtigte R.H.D. Bean als erster das Pyrazolderivat "Phenylbutazon", diese folgenschwere Erkrankung hervorrufen zu können. Er führte sechs Fälle an, die seine Behauptung beweisen sollten. Diese sind aus Tab. Nr. 13 ersichtlich.

Tab. Nr. 13

VON BEAN BEOBACHTETE FÄLLE, AUF GRUND DEREN EINE BEZIEHUNG VON PYRAZOLDERIVAT-EINNAHME UND LEUKÄMIE-ENTSTEHUNG VERMUTET WURDE.

ALTER	GESCHLECHT	VERBRACHTE ARZNEI-MENGE IM ZEITRAUM VON BIS	INDIKATION	ART
69	männlich	in 3 Wochen 9,6 g	Spondylitis	CML.
67	männlich	4 Jahre intermit.	Spondylitis	LL.
70	männlich	5 Monate/28-84 g	Sciatica	ALL.
80	männlich	1957/unbekannt	Osteoarthritis.	CML.
66	männlich	4 Jahre intermit. 150 g.	Osteoarthritis.	CLL.
63	männlich	einmalige Gabe von 5 g/Latenzzeit 18 Monate	Osteoarthritis.	AML.

Zeichenerklärung: C = chronisch, M= Myeloisch, L = Lymphatisch, L. am Ende des Zeichens bedeutet Leukämie.
A = akut.

Nach dieser Veröffentlichung wurden im Laufe der Jahre immer wieder Leukämien derselben Ätiologie gemeldet. Die Auffassung Beans schien sich als richtig zu erweisen. Vor allem australische Wissenschaftler versuchten, dieses Problem zu durchleuchten.

DEFINITION:

(nach Begemann 1969)

Die Leukämie ist eine irreversible Leukocytose. Sie stellt eine maligne, tumoröse Entartung der weißen Blutbildungszentren dar. Nach ihrem Verlauf lassen sich grob zwei Gruppen unterscheiden: die akuten und die chronischen Formen. Nach den betroffenen weißen Blutkörperchen kann man wieder unterteilen in die myeloische und die lymphatische Leukämie. Die Prognose dieser Erkrankung ist als umso schlechter zu werten, je akuter sie auftritt und je unreifer die Zelle ist, von der die Leukämie ihren Ausgang nimmt. Bei den akuten Formen ist ein sogenannter Hiatus leukäminus zu beobachten, das heißt, die Übergangsformen zwischen reifen und unreifen Zellen fehlen. Dies ist durch die Schnelligkeit der Krankheitsentwicklung bedingt.

VORKOMMEN:

Die durch Pyrazolderivate verursachte Leukämie stellt eine

extreme Rarität dar. Phenylbutazon und Oxyphenbutazon sind die beiden Pyrazolderivate, die man hauptsächlich dieser Nebenwirkung beschuldigt. Die Leukämie ist an und für sich schon eine recht seltene Erkrankung. Der stichhaltige Beweis für den Zusammenhang zwischen Pyrazol-Therapie und Leukämieentstehung ist schon auf Grund des relativ geringen Krankenguts schwer zu erbringen. Es ist auch, trotz eifrigen Bemühens (Dougan & Woodlift, Jensen (1965) und Leavesley (1969), bis heute noch nicht erbracht worden.-

Im Jahre 1966 führte die schwedische Arzneimittelkommission eine Untersuchung durch. Sie gab nach Überprüfung ihres statistischen Materials und nach Durchsicht der ihr vorliegenden Unterlagen bekannt, daß nach einer Pyrazolderivat-Therapie keine signifikante Zunahmen von Leukämien zu verzeichnen ist.

Trotz dieser Untersuchungsergebnisse ist der Zusammenhang zwischen Pyrazolon-Therapie und einer Leukämie wahrscheinlicher als das Gegenteil.

Doch sicher ist die Nebenwirkung "Leukämie" ein Ereignis, das sich erst auf einen Arzneimittelverbrauch von mehreren Millionen Tabletten errechnet. In einem Pariser Krankenhaus wurden von 1954 - 1963 etwa 31 000 Patienten mit Phenylbutazon behandelt. Hierbei wurde ein Leukämiefall beobachtet. (G.M. Leavesley, 1969).

Hauptsächlich akute Leukämien lastet man dem Phenylbutazon und Oxyphenbutazon an.- Den Anteil der pyrazolbedingten

Leukämien an der Gesamtzahl der vorkommenden Erkrankungen geben Dougan und Woodlift (1965) mit 9 % an. (5 von 55 Fällen). Jensen (1965) nennt einen Anteil von 6 %.

Seine Aussage stützt sich auf 50 Leukämiefälle, von denen 3 durch Phenylbutazon hervorgerufen sein können. Bei den chronischen Formen haben weit weniger Patienten Phenylbutazon eingenommen. So hatten von 417 Patienten, die an einer chronischen Leukämie litten, nur 5 eine Pyrazolon-Anamnese (Dougan und Woodlift, 1965). Dies entspricht einem Prozentsatz von etwa 1,2 %.

Tab. Nr. 14

LEUKÄMIEN NACH PHENYLBUTAZON; BEOBACHTET IN WESTAUSTRALIEN
IM ZEITRAUM VON 1955 - 1965.

Zusammenstellung nach Woodlift und Leaversley.

ALTER D. PAT.	GESCHLECHT D. PATIENTEN	VERBRAUCHTE ARZNEIMENGE	INDIKATION ZUR GABE	ART DER LEUKÄMIE
78	männlich	58-62/300mg	Arthritis	AML
52	männlich	intermit. v.55-61/10g	Gelenkschmer- zen	ALL
80	männlich	v.56-60/wenig- stens 276 g	Arthritis	AML
80	weiblich	Dez.60-Ap.62 33 g	Arthritis	AML
58	weiblich	v.58-63/8g	Arthritis	AML
58	weiblich	8 Tage/3,2 g	Arthritis	ALL
57	männlich	Juni-August 68/12 g	Spondylitis	AML

Fortsetzung der Tab. Nr. 14

43	weiblich	kurze Gabe 50 erneut 60/?	Spondylitis	AML
59	männlich	55-63 interm. 100 g	Arthritis	ALL
51	weiblich	1962/5-10 g	Arthritis	AML
75	weiblich	1. März 64/15 g	Arthritis	AML
64	weiblich	56-58 interm. unbek. Verbr.	Rheumatis- mus	AML
57	männlich	60-63 interm. 25 g	Osteoarthri- tis	AML
62	weiblich	Dez. 64/5 g	Arthritis	AML
52	männlich	eine Woche/ 700 mg.	Gelenkschmerz	AML
46	männlich	Dez. 64/8 g.	Gelenkschmerz	AML
62	männlich	Juli 61/9 g.	Spondylitis	AML
66	männlich	Feb. 58/6 g.	Rheumatismus	AML
63	weiblich	Juli 55/69	Arthritis	Hodgkin
66	weiblich	59-61/?	Arthritis	Hodgkin
60	männlich	1957/?	Arthritis	CLM.
60	männlich	März-Mai 54 18	Arthritis	Polycyc- thämie
76	männlich	Mai 57-August 58/?	Osteoarthri- tis	Polycyc- thämie

Zeichenerklärung: ALL = akute lymphatische Leukämie

AML = Akute myeloische Leukämie

CLM = chronische lymphatische Leukämie

GESCHLECHTSVERTEILUNG:

Während bei den anderen Blutbilderkrankungen die Patienten weiblichen Geschlechts überwiegen (Agranulocytose, Anämie, Thrombocytopenie), ist es bei der Leukämie gerade umgekehrt.

In einer Übersicht von Fraumani aus dem Jahre 1967, die 29 durch Pyrazolderivate verursachte Leukämie berücksichtigt, sind 20 Patienten Männ-er und nur 9 Frauen. Von den 20 akuten Leukämien, die im Zeitraum von 1955 - 65 in Westaustralien (Siehe Tab. Nr. 14) registriert wurden, sind 12 Männer und 8 Frauen. Fünf chronische Leukämien wurden beobachtet, (Tab. Nr. 14), 3 Patienten waren männlich und drei weiblich.-

Wenn man alle 54 Fälle zusammen betrachtet, ergibt sich ein Verhältnis Mann zu Frau von 2:1.

ALTERSVERTEILUNG:

Wie man aus der Tab. Nr. 14 ersieht, und wenn man auch die Fälle von Fraumani berücksichtigt, werden vornehmlich ältere Menschen von dieser Erkrankung heimgesucht. Das Durchschnittsalter liegt bei etwa 60 Jahren.-

LETALITÄT:

Die Prognose dieser Erkrankungsform ist als äußerst schlecht

zu bezeichnen. Die Letalität dürfte bei etwa 60 % (innerhalb von 2 Jahren) liegen.

(Errechnet nach Angaben des Dunlop-Committee, 1964-1967).

AETIOLOGIE:

Wie es zu dieser Erkrankung kommt, ist noch nicht hinreichend geklärt. Folgende Theorie wurde aufgestellt, die viel für sich hat (Fraumani, 1967). Man ist der Überzeugung, daß sich die Leukämie auf den Boden einer vorher gesetzten Knochenmarksschädigung aufpropfen kann. Die Krankheitsentwicklung würde in etwa so verlaufen: Agranulocytose - Hyperregeneration überschießende Leukocytose (Leukämische Phase - noch reversibel) - Leukämie. -

Daß sich in den meisten Fällen nach einer Pyrazolderivat-Therapie eine akute Leukämie entwickelte, sprach für diese Theorie. Fraumani (1967) versuchte, diese Hypothese durch eine Untersuchung zu belegen. Er verfolgte die Schicksale von 151 Patienten, die durch Medikamente eine Knochenmarksdepression erlitten hatten. 24 davon waren durch Phenylbutazon bedingt gewesen. Doch seine Untersuchung konnte die oben genannte These nicht erhärten. Fraumani (1967) fand keine signifikante Häufung von Leukämien.

THERAPIE:

Die Therapie dieser Erkrankung besteht in der Gabe von

Zytostatika (vor allem Purin-Antimetaboliten und Folsäureantagonisten), Antibiotika, Kortikoiden und Bluttransfusionen.

Der Erfolg der Behandlung ist, vor allem bei akuten Formen gering. Der Ausgang ist infaust.

ANÄMIE:

Die Anämie ist eine weitere, mögliche Bluterkrankung, die nach einer Einnahme von Pyrazolderivaten auftreten kann. Hierbei ist bemerkenswert, daß die Entstehungsweise einer solchen Anämie auf verschiedenen Wirkungsmechanismen beruhen kann. Die Pyrazolon-Anämien lassen sich danach sogar in Gruppen einteilen:

1. Die Anämie kann Folge einer gastro-intestinalen Blutung sein, die durch ein Pyrazolidin-Präparat ausgelöst worden ist. Man spricht dann von einer Blutungsanämie.
2. Das Arzneimittel wirkt auf die Erythrocyten als Toxin und es kommt zur Zerstörung der Erythrocyten. Dann handelt es sich um eine hämolytische Anämie.
3. Die Bildungsstätten der Erythrocyten werden direkt geschädigt und können keine roten Blutkörper mehr aufbauen.

Dies ist die gefürchtete aplastische Anämie.

BLUTUNGSANÄMIEN:

Wir unterscheiden zwei Formen: die akute und die chronische Blutungsanämie. Bei der chronischen Blutungsanämie ist das Ausmaß der Blutung gering, aber es wird ständig Blut verlo-

ren. Sie ist eine hypochrome Anämie. Die akute Blutungsanämie ist eine normochrome Anämie. Da der Patient hierbei aus einer Gefäßlaesion rasch ausbluten kann, kommt es häufig zu lebensbedrohlichen Zuständen.

VORKOMMEN:

Die chronischen Blutungsanämien sind ziemlich häufig und dürften einen Großteil der Anämien ausmachen, den Lüllmann (1962) mit 1 - 10 % angibt. Die akute Blutungsanämie kommt relativ selten vor (etwa 1-2 hunderstel Prozent).-

ALTERS- UND GESCHLECHTSVERTEILUNG:

Vor allem ältere Frauen sind von diesen Erkrankungen betroffen.-

LETALITÄT:

Bei den chronischen Formen ist sie gleich Null. Bei den akuten Blutungsanämien errechnen sich Werte bis zu 20 % (siehe folgende Tabelle).

Tab. Nr. 15

LETALITÄT BEI DURCH PYRAZOLDERIVAT-BEDINGTEN ANÄMIEN

Fortsetzung der Tab. Nr. 15

AUTOR	JAHR	BLUTUNG	TÖDLICH	PROZENT
Mauer	1955	5	1	20 %
Teutsch	1968	12	1	8 %
Dunlop.Com.	1964/7	55	11	20 %
Neuseeland	1967	5	1	20 %

KLINISCHER VERLAUF: (akute Formen)

Die klinischen Symptome hängen stark vom Ausmaß des Blutverlustes ab. Im Vordergrund stehen hierbei immer Kreislaufstörungen: Blutdruckabfall bei gleichzeitigem Pulsfrequenzanstieg. Außerdem klagt der Patient häufig über Atemnot, Beklemmungsgefühl und Ohrensausen. Er ist blaß und in Schweiß gebadet, im weiteren Verlauf kommt es zu Erbrechen, motorischer Unruhe und manchmal zu "Entblutungskrämpfen". Falls Sehstörungen auftreten, ist äußerste Vorsicht geboten, da sie bis zur völligen, irreversiblen Erblindung führen können. Blutet der Patient weiter aus, so wird er immer schläfriger, gähnt immer häufiger, die Pupillen weiten sich, er wird immer teilnahmsloser und sinkt schließlich in eine tiefe Bewußtlosigkeit. Wenn es soweit kommt, stirbt er in manchen Fällen (Begemann (1969) und Schettler (1970)).

THERAPIE: (nach Begemann (1969) und Schettler (1970)).

Bei den chronischen Blutungsanämien genügt es, die Medikation zu unterbrechen und den Eisenmangel mit oraler Gabe von Eisenpräparaten auszugleichen. Bei der akuten Form ist es wichtig, die lebensbedrohliche Blutung zu stoppen und den schon bestehenden Blutverlust so rasch wie möglich auszugleichen. Vollbluttransfusionen werden verabreicht. Ferner gibt man Kreislaufmittel, um den kollaptischen Zustand zu beenden.

HÄMOLYTISCHE ANÄMIE: (nach Begemann (1969) und Schettler (1970))

Während bei den übrigen hämatologischen Anämien exogene oder endogene Toxine gesunde Erythrocyten zerstören, ist für die von Pyrazolderivaten hervorgerufenen eine besondere Disposition notwendig: ein Mangel an dem Enzym Glucose-6-phosphatdehydrogenase. Man muß sie, wenn man genau sein will, daher als "enzymopenische hämolytische Anämie" bezeichnen.

Sie gehört zu den normochromen Anämieformen.

HÄUFIGKEIT:

Da dieser erbliche Enzymdefekt in manchen Ländern sehr häufig ist, besonders in tropischen und subtropischen Ge-

bieten (Siehe Tab. Nr. 16 nach Meyler, 1966), kann diese Erkrankung sehr oft auftreten. Das Antipyrin, Aminopyrin und Novalgin sind die Pyrazolderivate, die man dieser Nebenwirkung am meisten bezichtigt. (Schettler, 1970),.

Tab. Nr. 16

%-Anteil von Glucose - 6 - Phosphatdehydrogenase-Mangel

Neger:	10 - 30 %	Kurden:	bis zu 60 %
Sardinier:	3 - 30 %	Philippinos:	12 %
Iraker:	25 %		

ALTERSVERTEILUNG UND GESCHLECHTSVERTEILUNG:

Die Disposition wird x - chromosomal inkomplett dominant vererbt. Kinder scheinen besonders gefährdet zu sein (Meyler, 1966).

LETALITÄT:

Im Normalfall verläuft diese Erkrankung leicht. Wenn es aber zu einer Komplikation kommt, zum Beispiel Hämoglobinurie mit folgender Anurie, so kann sie auch zum fatalen Ende führen. Die Letalität dürfte bei einigen Prozent liegen. Beim Favismus, bei dem ja gleiche Disposition und gleicher Verlauf zu finden sind, gibt Begemann 8 % an. -

THERAPIE: (nach Begemann, 1969)

Sie besteht darin, daß man auslösende Substanzen meidet, da man an der Disposition nichts ändern kann. Wenn es schon zur Anämie gekommen ist, helfen hohe Dosen Corticoide und Bluttransfusionen, um der Krankheit Herr zu werden. Eine auftretende Anurie muß bekämpft werden. Ebenso sollte man vorsichtshalber eine Schockbekämpfungstherapie einleiten.

Nachzutragen wäre noch, daß durch Pyrazolone auch bei Menschen ohne Enzymdefekte hämolytische Anämien hervorgerufen werden können, die rein allergischer Genese sind. Derartige Erkrankungen stellen jedoch eine extreme Rarität dar. Lay (1966) beschreibt einen solchen Fall, wo ein gegen den Komplex Erythrocyt/Dipyron gerichteter Antikörper gebildet worden ist.

APLASTISCHE ANÄMIE:

Die aplastische Anämie ist eine sehr gefürchtete Nebenwirkung.

HÄUFIGKEIT:

Ungefähr die Hälfte aller aplastischen Anämien sind arzneimittelbedingt. In der Untersuchung von Ersley (1964) waren 34 von

674 aplastische Anämien durch das Phenylbutazon verursacht worden (etwa 5 %). Sie scheint etwas häufiger als die Agranulocytose vorzukommen. Von der Arzneimittelkommission in Großbritannien wurden von 1964 bis 1967 etwa 98 derartige Fälle registriert (Phenylbutazon bedingte im gleichen Zeitraum: Agranulocytose 51). Von den Pyrazolderivaten wurden sie vor allem durch das Phenylbutazon und das Oxyphenbutazon verursacht.

ALTERSVERTEILUNG:

Fast alle Patienten, die an einer aplastischen Anämie erkranken, sind jenseits der Fünfzig (McCarthy, 1964).

GESCHLECHTSVERTEILUNG:

Das weibliche Geschlecht dominiert, wie bei der Agranulocytose (Mann : Frau = 1 : 2).

Dies wird auf Zusammenstellungen von McCarthy (1964) und Meyler (1966) ersichtlich.

LETALITÄT:

Die Prognose dieser Erkrankung ist äußerst ungünstig. Die aplastische Anämie ist die Nebenwirkung mit der höchsten Letalität. -Selbst in bestbehandelten Fällen liegt sie weit über 50 % (Ersley, 1964). Meist beträgt die Letalität 75 % in den

ersten sechs Monaten. Die Todesursache ist meist eine Gehirnblutung. So starben nach Mitteilung des Dunlop-Committee, 61 der 98 Erkrankten.

KLINISCHER VERLAUF: (nach Ersley, 1964)

Die Patienten sind äußerst schwach. Ihre Hautfarbe ist von einer wächsernen Bleiche. Die Körperabwehr gegen Infekte nimmt im Verlauf der Erkrankung immer mehr ab, bedingt durch eine Pancytopenie. Auf der anderen Seite nimmt die Blutungsneigung immer mehr zu, bedingt durch den Thrombocytenmangel.

HISTOLOGIE:

Wenn man das Knochenmark eines solchen Patienten punktiert und untersucht, findet man of keinerlei Blutbildungsstätten mehr. Das Mark ist durch Fettgewebe ersetzt worden. Es kann aber durchaus neben leerem Knochenmark vereinzelte Inseln geben, die sogar hypercellulär sein können (Ersley, 1964).

THERAPIE:

Die beste Therapie ist die Prophylaxe (Ersley, 1964). Wenn der Erkrankungsfall bereits eingetreten ist, kann man mit Bluttransfusionen, Corticoiden noch einiges erreichen. Außerdem

ist es ratsam, eine Infektoprophylaxe zu betreiben. Selbstverständlich setzt man auch das auslösende Medikament ab. Trotz all dieser Maßnahmen enden die meisten derartigen Fälle innerhalb eines halben Jahre letal.

THROMBOCYTOPENIEN:

Thrombocytopenien treten meist im Gefolge einer Agranulocytose oder einer aplastischen Anämie auf. Aber auch allein wurden sie manchmal beobachtet. Man versteht unter diesem Krankheitsbild, daß die Zahl der Blutplättchen (Normalerweise liegt sie zwischen 150 000 und 300 000 / ccm) unter 100 000 pro ccm sinkt (Begemann, 1969).

Wenn sie weniger als 30 000 pro ccm zählen, besteht die Gefahr einer spontanen Blutung (Thrombocytopenische Purpura, siehe Hautschädigungen).

MORBIDITÄT:

Wie bei allen anderen Nebenwirkungen herrschen die unterschiedlichsten Ansichten über die Häufigkeit des Auftretens. So beobachtete Stephens (1952) bei 16 % Krankenguts ein Absinken der Thrombocytenzahl unter 100 000/ccm. Stoia (1952) spricht von 10 %, Mauer (1955) sah 32 Fälle bei einer Patientenzahl von 3934 (0,8 %). McCarthy (1964) berichtet, daß von 1763 drei eine Thrombocytopenie entwickelten, (0,1%). In Großbritannien

(Dunlop-Committee) wurden von 1964 - 67 insgesamt 36 Thrombocytopenien registriert. Im gleichen Zeitraum waren es 51 Agranulocytosen und 98 aplastische Anämien. Die Thrombocytopenie ist also wahrscheinlich seltener als die Agranulocytose und die aplastische Anämie. Verursachende Pyrazolderivate sind praktisch alle Pyrazolderivate.

ALTERS- UND GESCHLECHTSVERTEILUNG:

Vor allem ältere Frauen erkrankten an einer durch Pyrazolderivate bedingten Thrombocytopenie (wie dies für fast alle hämatologischen Erscheinungen gilt.).

LETALITÄT:

Von den an dieser Erkrankung leidenden Patienten sterben etwa 30 %. So wurden 12 Todesfälle bei 36 Erkrankungen registriert. (Dunlop-Committee, 1964-1967).

URSACHEN:

Die Thrombocytopenie entsteht bei bestimmten Individuen dosisunabhängig durch eine Antigen-Antikörper-Reaktion.

KLINISCHER VERLAUF UND SYMPTOMATIK: (Begemann 1969, Schettler 1970, McCarthy 1964).

Das Hauptsymptom stellt die Verminderung der Blutplättchen

dar. Die Blutungszeit ist daher verlängert, die Gerinnungszeit ist normal. Bei Unterschreitung der kritischen Thrombocytenzahl (30 000/ccm) kommt es zu Hautblutungen, zur thrombocytopenischen Purpura.

THERAPIE: (nach Begemann, 1969 und Schettler, 1970).

Die Behandlung dieser Erkrankung besteht in Bluttransfusionen. In manchen Fällen ist sogar eine Thrombocytentransfusion empfehlenswert. Bewährt haben sich auch Fibrinogentransfusionen.

Weitere therapeutischen Maßnahmen stellen die Gabe von Corticosteroiden und ACTH dar. Immunodepressive Maßnahmen sind notwendig. Außerdem verabreicht man gefäßabdichtende Mittel, zum Beispiel Rutin, Kalzium und Vitamin C.-

NIERENSCHÄDIGUNGEN:

Auch Schädigungen der Niere können durch Pyrazolderivate hervorgerufen werden, jedoch sind dies höchst seltene und vielen unbekannte Komplikationen einer Pyrazolonmeditation. Man kann die auftretenden Nebenwirkungen in zwei Gruppen unterteilen:

1. In die harmlosen, fast immer reversiblen Funktionsstörungen.
2. in das akute Nierenversagen, das einen totalen Ausfall der Nierenfunktion deutet und sehr oft einen tragischen Verlauf nimmt.

Die erste Gruppe läßt sich weiter aufgliedern in die Hämaturien, die Proteinurien, die Glucosurien und die urikosurischen Effekte.

Die Natrium-, Chlorid-, Wasserretention, die durch alle Pyrazolderivate mehr oder minder hervorgerufen wird (Baumgartner, 1967), muß man zu den pharmakologischen Wirkungen rechnen (Rechenberg, 1961, Sirko, 1962), da sie immer nachgewiesen werden kann, wenn man nur die richtigen Untersuchungsmethoden anwendet.-

1. Funktionsstörungen:

a) Hämaturien

Hämaturien nach Pyrazolonen, vor allem nach Phenylbutazon sind von vielen Autoren (Siehe Tab. Nr. 17) beschrieben worden. Ihre Ursache ist in den allermeisten Fällen eine umschriebene Nierengefäßschädigung (Streicher, E., 64), genauer gesagt, eine umschriebene toxische Schädigung von Glomerulakapillaren. Die Häufigkeit dieser

Tab. Nr. 17

BERICHTE ÜBER HÄMATURIEN NACH PYRAZOLDERIVATEN

+ = bei akutem Versagen.

AUTOR	JAHR	MEDIKAMENT
Stephens	1952	Phenylbutazon
Steinbroker	1952	Phenylbutazon
Heilmeyer	1953	Phenylbutazon
Bourne W.	1953	Phenylbutazon
Rawlis	1953	Phenylbutazon
Engleman E.P.	1953	Phenylbutazon
Gaudin G.	1953	Phenylbutazon
+Beanstaad	1953	Phenylbutazon
+Bruck	1954	Phenylbutazon
+Seze. S.	1954	Phenylbutazon
+Bolton	1955	Phenylbutazon
Belart	1955	Phenylbutazon
Mauer	1955	Phenylbutazon
Greif	1956	Phenylbutazon
Sconfienze	1956	Phenylbutazon

Fortsetzung Tab. Nr. 17

AUTOR	JAHR	MEDIKAMENT
Stoesber	1957	Phenylbutazon
Baerlocher	1957	Phenylbutazon
Kaufmann	1957	Phenylbutazon
Schulz	1957	Phenylbutazon
Levy M.	1957	Phenylbutazon
Ravault P.	1959	Phenylbutazon
Belart	1953	Phenylbutazon
+Seifert	1965	Phenylbutazon
+Plotkin	1965	Aminopyrin
Kamp+Wollweber	1964	Phenylbutazon
Thune S.	1967	Phenylbutazon

Tab. Nr. 18

ANGABEN ÜBER HÄUFIGKEIT DER PYRAZOLDERIVAT-HÄMATURIEN

AUTOR	PATIENTEN- ZAHL	ZAHL DER HÄMA- TURIEN	PROZENT
Kamp u. Wollweber	771	1	0,1 %
Seifert	450	13	3,0 %
Thune S.	114	1	0,9 %
Durchschnitt: 1335		15	1,1 %

Nebenwirkung wird von den verschiedenen Autoren unterschiedlich beurteilt (Siehe Tab. Nr. 18). So spricht KampuWollweber (1964) von 0,1 %, Seifert (1965) von 3 % und Thune (1967) von 0,9 %. Ihre Beobachtungen stützen sich jeweils nur auf Patientenzahlen von einigen Hundert. Wenn man die Patientenzahlen der drei Autoren zusammenfaßt, kommt man auf 1355 Patienten. Auf diese kommen 15 Hämaturien, das entspricht einen Prozentsatz von 1,1 %.

PROTEINURIEN

Proteinurien sind eine weitere mögliche Folge einer Pyrazolontherapie. In der wissenschaftlichen Literatur berichten Brown und Currie (1952), Rechenberg (1961) und Thune (1967) von solchen Ereignissen. Es ist fast immer eine Albuminurie. Viele, z. B. v. Rechenberg (1961), Streicher (1964), Meyler (1966, 68) erklären, diese Nebenwirkung trete selten auf, machen aber keinerlei konkrete Angaben "wie selten". Die einzige greifbare Angabe, die ich fand, macht Stig Thune. In einer Gruppe von 114 Patienten, die mit Phenylbutazon und Monophenylbutazon behandelt wurden, traten vier Albuminurien auf. Auch über uricosurische Effekte wird berichtet, so kann es zur Bildung von Harnsäurekristallen und schließlich zur Bildung von Uratsteinen kommen. Bowers (1953) war einer der ersten, der über einen derartigen Casus berichten konnte. Dieser Fall verlief tödlich. In v. Rechenbergs Monographie "Butazolidin" wird über derartige Fälle berichtet.

AUTOR	JAHR	MED.	DOSIS	DAUER	SEX./ALTER	KLINIK	BESONDERHEIT/ HISTOLOGIE	AUSGANG
KLING	1952	Pb	6 Drag.	1 x	männlich/80	Anurie	-	?
FELDMANN	1952	Pb	-	-	-	-	-	?
BENSTEAD	1953	Pb	9 g	15 Tage	männlich/65	Niereninsuff. chron. Nephro- Hämaturie pathie	-	Exitus
WILSON	1953	Pb	-	-	-	-	chron. Nieren- leiden	Exitus
BRUCK	1954	Pb	15 g	25 Tage	männlich/78	Niereninsuff. chron. Pyelo- Hämaturie nephritis	-	Exitus
LIPSETT	1954	Pb	-	3 Tage	weiblich/?	Anurie	Amylose	Exitus
LIPSETT	1954	Pb	1200 mg + 1 Drag.	4 Wochen	weiblich/60	Anurie 12 Tage lang	-	Genesung
BOLTON	1955	Pb	200 mg./ die	2 Jahre	männlich/61	Hämaturie, R-N 150 mg Anurie, Albuminurie 5 Tage lang	-	Genesung
BOLTON	1955	Pb	-	-	weiblich/?	Anurie	-	Genesung
THORNTON	1955	Pb	200 mg.	9 Tage	weiblich/7	Oligurie Erythrem	Morbus Still	?
HERMANN	1956	Irga- pyrin	-	-	weiblich/?	Glomerulo- nephritis	-	?
HERMANN	1956	Irga- pyrin	-	-	-	Urämie	-	Exitus

AUTOR	JAHR	MED.	DOSIS	DAUER	SEX./ALTER	KLINIK	BESONDERHEIT/ HISTOLOGIE	AUSGANG
JOHNSON	1954	Pb	2400 mg	6 Tage	männlich/65	Anurie	Anylose	Exitus
HERRMANN	1956	Irga- pyrin	-	-	-	Urämie	-	Exitus
GUTH	1956	Irga- pyrin	1 Drag.	-	weiblich/?	Kollaps, Exanthem, Anurie	-	Genesung
KOBIERSKI	1956	Irga- pyrin	3 Ampul- len	6 Tage	weiblich/63	Urämie	-	Exitus
EBENER	1957	Irga- pyrin	256 Drag.	-	weiblich/?	Erythrodermie, Anurie	-	Exitus
TOUSSAINT	1957	Irga- pyrin	2 Ampul- len	2 Tage	männlich/52	Anurie 13 Tage	Autopsies Tubulusnekr. Gefäßnekr.	Exitus
SCHEITLIN	1957	Pb	10 g + 8,4 g + 4,8 g	-	weiblich/65	2 x Anurie	chron. Pyelo.	Genesung
SCHEITLIN	1957	Pb	1200 g	1 Tag	weiblich/55	Anurie	Nierenschaden	Exitus
SCHEITLIN	1957	Pb	4,5 g	3 Tage	weiblich/50	Anurie 7 Tage	-	Genesung
MIATELLO	1959	Pb	10,8 g	18 Tage	weiblich/48	Nephrotisches Syndrom	-	Genesung
MIATELLO	1959	Pb	800 mg	2 Tage	männlich/36	Nephrotisches Syndrom	-	Genesung
MIATELLO	1959	Pb	7,2 g	12 Tage	weiblich/48	Nephrotisches 'Syndrom	Tubulusnekrosen	Genesung

AUTOR	JAHR	MED.	DOSIS	DAUER	SEX./ALTER	KLINIK	BESONDERHEIT/ HISTOLOGIE	AUSGANG
	1960	Irga- pyrin	16 Drag.	1 Tag	weiblich/3 1/2	Albuminurie Harnstoff 200 mg	Tubulusnekrosen	Genesung
CLINIC COM-1961 FERENCE		Pb	-	-	männlich/70	Agranulocytose Niereninsuff.	Amylose	Exitus
GAUTIER	1962	Pb	10 g	auf einmal	männlich/28	Vergiftung Anurie 5 Tage	-	Genesung
RICHARDSON	1963	Pb	2,2 g	6 Tage	weiblich/63	Proteinurie keine Oligurie	-	Genesung
STREICHER	1964	Irga- pyrin	200 Drag. + 6 In- jekt.	1/2 Jahr	männlich/29	Anurie 7	-	Genesung
STREICHER	1964	Pb	8,5 g	16 Tage	weiblich/59	Anurie	-	Genesung
STREICHER	1964	Irga- pyrin	44 Drag. = 5,5 g Pb	7 Tage	männlich/44	Anurie	-	Genesung
STREICHER	1964	Irga- pyrin, Pb, No- valgin	4 g	4 Tage	weiblich/33	Anurie	-	Genesung
STREICHER	1964	Pb	3 g	7 Tage	weiblich/36	Anurie	-	Genesung
EKNOYAN	1964	Amino- pyrin	-	-	männlich/?	-	-	Exitus
BLOCH-MICHEL	1965 Pb		1800 mg	3 Tage	weiblich/62	Niereninsuff.	Nierenleiden	Genesung

AUTOR	JAHR	MED.	DOSIS	DAUER	SEX./ALTER	KLINIK	BESONDERHEIT/ HISTOLOGIE	AUSGANG
SCHUSTER	1965	Wofa- pyrin	i.m.4 Ampullen	-	männlich/54	Kollaps, Proteinurie	tox. Gefäßschädigung	Exitus
SEIFERT	1965	Wofa- pyrin	16 Drag. 2 g	16 Stunden	weiblich/34	Hämaturie	Vergiftung	Genesung
PLOTKIN	1965	Pyramidon	bis 10g	auf einmal	männlich/15-45	Oligurie Hämaturie	Vergiftung	Genesung
GOMERSALL	1966	Aminopyrin	-	-	-	Hämaturie	-	?
DOMANAS- LEWIS	1966	Rheumapyrin	-	-	männlich/4 1/2	akutes Nierenversagen	Vergiftung	Genesung
NELSON	1967	Antipyrin	-	-	weiblich/55	-	-	Exitus
BAUMGARTNER	1967	Escopyrin	1 Ampulle i.m.	1 Tag	männlich/61	Urämie Oligurie	Beidseits Nierennekrosen	Exitus
MCDONALD	1967	Pb	-	-	weiblich/43	Anurie	Nierenleiden	Exitus
Zeichenerklärung: Pb = Phenylbutazon								

1
2
3
4

II. AKUTES NIERENVERSAGEN:

Im Laufe von 18 Jahren sind keine 100 Fälle bekannt geworden. Als erste machten im Jahre 1952 Kling und Feldmann auf diese mögliche Folge einer Pyrazolmedikamentation aufmerksam.-

Eine Zusammenfassung derartiger Fälle stellt die Tab. Nr. 20 dar.

HÄUFIGKEIT:

Extrem selten, etwa 3 - 4 Fälle wurden pro Jahr in der Weltliteratur registriert. (Errechnet aus Unterlagen der verschiedenen Arzneimittelkommissionen).

ALTERSVERTEILUNG:

Meist bei Patienten über 40, der Durchschnittswert der mit bekannten Fälle liegt bei 58 Jahren. Falls Kinder betroffen sind, handelt es sich meist um Vergiftungsfälle (Plotkin, (1965), Domanasiewicz) (1966)).

GESCHLECHTSVERTEILUNG:

Geographische oder rassische Besonderheiten:

Männer und Frauen erkrankten etwa gleich häufig. So waren 21 der in Tabelle Nr. 19 aufgeführten Fälle Männer und 21 Frauen.

Besonders in der Schweiz und in Schweden wurden durch Pyrazolderivate hervorgerufen, Nephropathien bekannt. (Meyler, 1966, 1968)..

LETALITÄT:

Die errechnete Letalitätsquote liegt, wenn man alle Fälle auswertet (Ohne Berücksichtigung irgendeiner schon bestehenden Vorerkrankung), bei 32 %. (Siehe Tabelle Nr. 19). Die Letalität bei bestehender Vorerkrankung der Niere liegt zwischen 70 - 80 %. (Bloch-Michel, 1966). Bei nicht vorgeschädigter Niere ist die Letalität nur etwa 20 %. Ferner ist bemerkenswert, daß von den Frauen mehr sterben als von den männlichen Patienten (Siehe Tab. Nr. 19). Auch ist unverkennbar, daß unter der Verbesserung der Therapie die Sterblichkeit in den letzten Jahren stark zurückgegangen ist. Von den Kindern und jungen Frauen, die toxische Dosen zu sich genommen haben, starb keiner (Siehe Tab. Nr. 19).

KLINISCHE SYMPTOME:

Neben allgemeinen Krankheitssymptomen, wie sie bei Vergiftungen oder Allergien vorkommen, sind vor allem die Anurie oder die Oligurie Kardinalsymptome, außerdem kommen häufig Proteinurien, Hämaturien vor. -

URSACHE:

Die Ursachen können allergischer aber auch toxischer Natur sein. Häufig gibt die eingenommene Dosis Auskunft über die mögliche Genese.

HISTOLOGIE:

Bei den Fällen, in denen eine histologische Untersuchung durchgeführt wurde, zeigten sich Nierengefäßschädigungen und Tubulusveränderungen (Toussaint (1955), Miatello (1959), Schuster (1965)), in einem Falle (Baumgartner, 1967), Nekrosen. Hierbei wurde bei Baumgartner (1967) eine doppel-seitige Nierenrindennekrose festgestellt.

THERAPIE:

Sie besteht im Absetzen der die Nebenwirkung verursachenden Substanz. Bei schweren Fällen hat sich die Gabe von Corticoiden und die extrakorporale Hämodialyse bewährt.

LEBERSCHÄDIGUNGEN:

Mehr als 200 Medikamente kennt man, die in der Lage sind, Leberschädigungen hervorzurufen.- Neben Antiepileptika, Sedativa und Narkotika gelten auch mehrere Arzneimittel aus der Gruppe der Antirheumatika und Analgetika als potentielle, indirekt hepatotoxisch wirksame Substanzen (Schettler, 1970). So lastet man den Pyrazolen, vornehmlich dem Phenylbutazon und dessen 1. Metaboliten, dem Oxyphenbutazon, diese ernstzunehmende Nebenwirkung an.-

VORKOMMEN:

Bei toxischen Dosen tritt nahezu immer eine Leberschädigung auf (Juul (1965), Färber und v. Liel (1967)). Bei therapeutischer Dosierung dagegen ist diese Nebenwirkung ein seltenes Ereignis. So wurden in einem Zeitraum von 12 Jahren nur 35 Fälle einer durch Phenylbutazon verursachten Gelbsucht in der Weltliteratur beschrieben (Catterall, 1968). Zwar geben manche Autoren an, daß einige Promille ihrer mit Pyrazolderivaten behandelten Patienten einen Leberschaden erlitten hätten, doch stützen sie sich auf ein viel zu kleines Krankengut, um stichhaltige Zahlenangaben machen zu können (Siehe Tabelle Nr. 22). Bei Errechnung der Nebenwirkung-Risikos mit großem Krankengut (Tabelle Nr. 20 und 21) ergibt sich ein völlig anderes Bild der Morbidität: Es sind Bruchteile eines Promills.

Tab. Nr. 20

PHENYLBUTAZON UND OXYPHENBUTAZON

Land: Neuseeland

Bevölkerung: etwa 3 Mill.

Informationsquelle: Committee Adverse, New Zealand.

Zeitraum: 1967 und 1968

Anzahl der schweren Leberschädigungen: 2

Verbrauch von diesen Arzneimitteln: ca 16 Mill. Tabl.

- Daraus folgt:
- a) Auf einen Verbrauch von 8 Mill. Tabl. Einheiten wurde nur eine Leberschädigung registriert.
 - b) Auf 1,5 Mill. Einwohner kommt bei einem Pro-Kopfverbrauch von 5,3 Tabl. im Jahr eine schwere Leberschädigung.
 - c) Ungefähre Berechnung des Risikos durch diese Arzneimittel.
- 1.) Wenn man einen durchschnittlichen Verbrauch von etwa 20 Tabletten pro Patient annehmen würde, kämen auf etwa 400 000 Patienten, die mit Phenylbutazon und Oxyphenbutazon behandelt wurden, eine schwere Leberschädigung.
 - 2.) Wenn man einen durchschnittlichen Verbrauch von etwa 100 Tabletten pro Patient annehmen würde, kämen auf etwa 80 000 Patienten, die mit Phenylbutazon und Oxyphenbutazon behandelt wurden, eine schwere Leberschädigung.
 - 3.) Wenn man einen durchschnittlichen Verbrauch von etwa 1000 Tabletten pro Patient annehmen würde, kämen auf etwa 8 000 Patienten, die mit Phenylbutazon und Oxyphenbutazon behandelt wurden, eine schwere Leberschädigung.

FOLGERUNG:

Die schwere Leberschädigung stellt offenbar nur ein Minimalrisiko dar in der Größenordnung von maximal eines Promills.

Tab. Nr. 21

PYRAZOLDERIVATE

(METAMIZOL, OXYPHENBUTAZON, PHENYLBUTAZON)

Land: Schweden

Bevölkerung: etwa 8 Millionen

Informationsquelle: Schwedische Arzneimittelkommission/
Stockholm

Zeitraum: 1967

Anzahl der in diesem Zeitraum registrierten schweren Leberschädigungen: 1

Verbrauch von Pyrazolderivaten im gleichen Zeitraum: 24,2 Mill.

Daraus folgt: a) Auf einen Verbrauch von 24 Mill. Tabl. Einheiten wurde nur eine schwere Leberschädigung registriert.

b) Der durchschnittliche Pro-Kopfverbrauch liegt bei 3 Tabletten pro Jahr.

c) Auf eine Bevölkerungszahl von 8 Mill. wurde eine schwere Lebererkrankung bedingt durch Pyrazolderivate registriert.

d) Ungefähre Feststellung des Risikos durch diese Arzneimittel.

1.) Wenn man einen durchschnittlichen Verbrauch von etwa 20 Tabletten pro Patient annehmen würde, kämen auf etwa 1,2 Mill. Patienten, die mit Pyrazolderivaten behandelt wurden, eine schwere Leberschädigung.

2.) Wenn man einen durchschnittlichen Verbrauch von etwa 100 Tabletten pro Patient annehmen würde, kämen auf etwa 240 000 Patienten, die mit Pyrazolderivaten behandelt wurden, eine schwere Leberschädigung.

3.) Wenn man einen durchschnittlichen Verbrauch von etwa 1000 Tabletten pro Patient annehmen würde, kämen auf etwa 24 000 Patienten, die mit Pyrazolderivaten behandelt wurden, eine schwere Leberschädigung.

FOLGERUNG:

Das Risiko der schweren Leberschädigung nach einer Phenylbutazon-Therapie stellt offenbar nur ein Minimalrisiko der in der Größenordnung von maximal eines Promills.

Tab. Nr. 22

HÄUFIGKEITSANGABEN DER EINZELNEN AUTOREN ÜBER LEBER-
SCHÄDEN

AUTOR	JAHR	PATIENTENZAHL	ERKRANKUNGEN	PROZENT
Arden	1952	386	1	0,25
Kuzell	1953	800	2	0,25
Mauer	1955	3934	13	0,3
Catterall	1968	-	- etwa	1/10 %

LETALITÄT:

Auch die Letalität wird von den einzelnen Autoren verschieden hoch angegeben (Siehe Tabelle Nr. 23). Bemerkenswert ist die Tatsache, daß in den letzten Jahren die prozentuale Letalität derartiger Nebenwirkungen eher angestiegen als gesunken ist.-

Dies kann als Hinweis dafür gewertet werden, daß man auch heute keine wirksame Therapie kennt, um eine Leberschädigung dieser Pathogenese zu beherrschen. Als Sterblichkeit werden Zahlen zwischen 8,3 % (Mauer, 1955) und 34 % (Catterall, 1968) angegeben. (Siehe Tab. Nr. 23).

Tab. Nr. 23

PROZENTUALER ANTEIL DER TODESFÄLLE BEI PYRAZOLBEDING-
TEN LEBERERKRANKUNGEN

AUTOR	JAHR	ERKRANKUNGEN	TODESFÄLLE	PROZENT
Mauer	1955	13	1	8,3
Engleman	1953	6	2	33,0
Dunlop Committee	1954-66	13	2	18,2
Dunlop Committee	1965-68	12 (Pb)	3	33,0
Dunlop Committee	1965-68	10 (Oxypb)	2	25,0
Catterall	1968	35	9	34,0

Erwähnenswert ist ferner, daß der prozentuale Anteil der Leberschädigungen an der Gesamtheit der pyrazolderivatbedingten Nebenwirkungen ständig ansteigt. So waren es in den fünfziger Jahren nur Bruchteile eines Prozents, in den sechziger Jahren kletterte der Anteil bis zu Werten von 6-7 %. (Siehe Tab. Nr. 24).

Tab. Nr. 24

DER PROZENTUALE ANTEIL DER LEBERSCHÄDEN AN DEN DURCH
PYRAZOLDERIVATE HERVORGERUFENEN NEBENWIRKUNGEN.

Fortsetzung Tab. Nr. 24

AUTOR	JAHR	NEBENWIRKUNG GESAMT	LEBER	PROZENT
Kuzell	1953	321	2	0,6
Mauer	1955	1543	2	0,1
Dunlop Committee	1964/67	411	12	3,0
Dunlop Committee	1964/67	157	10	6,9
New Zealand	1968	34	4	11,7
Australien	1966/70	86	4	4,6

ALTERS- UND GESCHLECHTSVERTEILUNG:

Es handelt sich in den meisten Fällen um Patienten, die das vierzigste Lebensjahr bereits überschritten haben. Wie die Geschlechtsverteilung dieser Pyrazolderivat-Nebenwirkungen ist, war nicht feststellbar.-

KLINISCHE SYMPTOME UND VERLAUF (nach Schettler, 1970):

Prodromi: Der Patient klagt über Leibschmerzen. Er hat in vielen Fällen hohes Fieber. Häufig sind Schüttelfrostanfälle festgestellt worden. Das Blutbild zeigt eine Leukocytose. Dann tritt der Ikterus zutage.

Dieser Ikterus ähnelt in seinem klinischen Bild stark dem bei der Virushepatitis (Schettler, 1970). Die durch Arzneimittel hervorgerufenen Ikterusformen kann man unterteilen in eine hepatokanalikuläre und in eine hepatozelluläre! Nach Pyrazolderivaten handelt es sich fast immer um die letztere Form. Sie ist in der Prognose schlechter als die hepatokanalikuläre. Mehrere fatale Ausgänge wurden nach ihr beobachtet (Englemann (1954), McCarthy und Jackson (1955), Mauer (1955), Antreasian (1958), Fisher (1960), und Muscat-Baron)).

THERAPIE:

Sie richtet sich nach der Schwere der Schädigung der Leberzellen. Die wichtigste therapeutische Maßnahme ist das Absetzen des schädigenden Arzneimittels. Daneben werden bei schweren Fällen hohe Dosen von Glucocorticoiden parenteral verabreicht (Schettler, 1970).

HERZ- UND KREISLAUFREAKTIONEN:

Auch am Herz- und Kreislaufsystem wurden wiederholt Nebenwirkungen festgestellt (Kuzell (1953), Davies (1952), Gudkowicz (1953), Gray (1953), Freeland (1953), Meyler (1966/68), Guckelberger (1967), Schmid (1967), v. Rechenberg (1961), Thune (1967)).

Die Skala der Herz- und Kreislaufbeeinträchtigungen reicht von geringgradigen Blutdrucksteigerungen, leichten Insuffizienzzeichen bis zum schweren Herzversagen und lebensbedrohenden Lungenödem.

Die Ursache für solche Schädigungen liegt wohl in den meisten Fällen in der durch die pyrazolderivatbedingten Wasserretention.

Tab. Nr. 25

HÄUFIGKEIT VON HERZ- UND KREISLAUFREAKTIONEN

AUTOR	JAHR	PATIENTEN- ZAHL	NEBENWIR- KUNGSZAH- LEN	PROZENT	ARZNEI
Kuzell	1953	800	10	1,25	Phb
Mauer	1955	3934	13	0,3	Phb
Guckelberger	1967	422	3	0,7	Phb
Thune	1967	114	1	0,9	Phb
Schmid	1967	6856	37	0,54	OPhb
PHb.-ges. (1-4)	-	5270	27	0,51	Phb

Zeichenerklärung: Phb = Phenylbutazon, OPhb = Oxyphenbutazon

Die Herz- und Kreislaufkomplikationen treten daher in der Zeit der größten Wasserretention auf, nämlich in der 1. und 2. Woche nach Behandlungsbeginn. Die Natrium- und Wasserretention kann in einzelnen Fällen so ausgeprägt sein, daß es zu lebensbedrohlichen Herz- und Kreislaufdekompensationen kommt. Doch ist zu beobachten, daß derartige Erscheinungen ausschließlich bei Patienten mit vorgeschädigtem Herz- und Kreislaufsystem vorkommen (v. Rechenberg, 1961).-

VORKOMMEN:

Über die Häufigkeit dieser Komplikationen gibt es verschiedene Ansichten. Sie dürfte für die Pyrazolderivate Phenylbutazon und Oxyphenbutazon bei etwa 0,5 % liegen (Siehe Tabelle Nr. 25). Für Aminopyrin und Dipyrone waren keine Angaben greifbar. Ein Exitus letalis wird vor allem nach Lungenödem beobachtet (de Seze, 1954). Besonders gefährdet sind ältere Patienten. Von Rechenberg empfiehlt daher, Patienten über sechzig mit einer niedrigeren Dosis zu therapieren als man normalerweise anwendet.

Besondere Aufmerksamkeit verdient die von Shaffar (1965) beobachtete Pericarditis nach Phenylbutazon-Therapie. Eine 64-jährige Frau entwickelte 15 Tage nach Behandlungsbeginn eine Pericarditis. Die Symptome waren durch Herzglycoside allein nicht beeinflussbar, nach Gabe von Prednisolon verschwanden sie jedoch.

THERAPIE:

In den meisten Fällen genügt ein Absetzen des schädigenden Präparates. Beim Lungenödem sind außerdem noch die üblichen Behandlungsweisen dieses Zustands einzuleiten (Herzbett, Herzglycoside, Schmerzmittel, Entlastung des überlasteten Herzteils) und Glucocorticoide zu geben.

Hautreaktionen:

Neben den Erscheinungen am Gastro-intestinal-Trakt sind pathologische Veränderungen des Hautorgane sehr häufig anzutreffende Nebenwirkungen einer Pyrazolderivattherapie. Sie machen einen Großteil aller Pyrazol-Nebenwirkungen aus. (Siehe Tabelle Nr. 26).

Tab. Nr. 26

AUTOR	JAHR	GESAMTZAHL DER NEBEN- WIRKUNGEN	NEBENWIR- KUNGEN AN DER HAUT	IN PROZENT	ARZNEI
Kuzell	1953	351	49	11,1	PHb
Mauer	1955	1543	204	13,2	PHb
Sperling	1964	43	12	28,0	OPHb
Dunlop Committee	1964/67	411	103	25,0	PHb
Dunlop Committee	1964/67	157	49	31,0	OPHb
Dunlop Committee	1964/67	28	10	35,0	Nifenazon
Neusee- land	1967	34	15	44,0	OPHb-PHb
Thune	1967	57	12	21,0	PHb
Schmid	1967	176	13	7,4	OPHb

Zeichenerklärung: PHB = Phenylbutazon, OPHb = Oxyphenbutazon

EINTEILUNG:

Eine objektiv voll befriedigende Unterteilung der pyrazolonbedingten Arzneimittlexantheme zu geben, ist nahezu unmöglich. Die Arzneimittlexantheme können nämlich jede Hauterkrankung "nachäffen". Dadurch ergeben sich häufig große Schwierigkeiten bei der Diagnosestellung, wenn nicht mit Hilfe der Anamnese die Ätiologie der Erkrankung aufgeklärt werden kann. Die Arzneimittlexantheme der Pyrazolderivate können unter anderem folgende Formen haben:

Thrombocytopenische Purpura, Vasculitis allergica, Vasculitis nodosa, Erythema exsudativum multiforme ähnliche Exantheme, bullöse Dermatitis, fixe Arzneimittlexantheme, disseminierte, großmaculöse Arzneimittlexantheme, generalisierte, kleinfleckige Arzneimittlexantheme (morbilliform, scarlatiniform, rubeoliform), Epidermolysis toxica, (Lyell-Syndrom), Urtikaria und Ekzem (Aufzählung nach Bandmann, 1969). Außerdem ist noch zu berücksichtigen, daß bei allen oben aufgezählten Hauterkrankungen das Krankheitsbild durch eine unterschiedlich große oedematöse (urtikarielle) oder hämorrhagische Komponente stark veränderlich ist.

MORBIDITÄT:

Hauterscheinungen nach einer Pyrazolderivat-Therapie sind relativ häufig. Darüber sind sich auch die meisten Autoren einig. Wie häufig sie sind, darüber macht jeder andere Angaben (Siehe hierzu nachfolgende Tabelle Nr. 27).

Tab. Nr. 27

HÄUFIGKEITSANGABEN ÜBER NEBENWIRKUNGEN AM ORGAN HAUT

AUTOR	JAHR	PATIENTEN- ZAHL	NEBENWIR- KUNGEN	PROZENT	MEDIKAMENT
Kuzell	1953	800	49	6	Phb
Mauer	1955	3934	204	5,1	PHb
Lüllmann	1962	11000 (circa)	-	1-10	PHb
Kamp ^u Woll- weber		771	0	0	PHb
Dudley	1964	26	1	4	Nifen
Strandberg	1965	2200	-	0,6	PHb
Sperling	1965	776	12	1,2	OXYP.
Schmidt	1967	6856	13	0,19	OXYP.
Thune	1967	114	12	10	PHb
Guckel- berger	1967	422	0	0	PHb
Ritland	1968	21000 (circa)	-	0,4	PHb OXYP.

Zeichenerklärung: PHb = Phenylbutazon, OXYP. = Oxyphenbuta-
zon, Nifen = Nifenazon

Die Angabe ist abhängig von der Zusammensetzung des Krankenguts, weniger von der verabreichten Dosis, da die Hauterscheinungen fast ausnahmslos Allergosen sind. Nach Lüllmann (1962) der ein Krankengut von etwa 11 000 Patienten berücksichtigt hat, liegt das wahrscheinliche Risiko für das Auftreten einer der-

artigen Nebenwirkung zwischen 1 - 10 Prozent. Diese Angabe gilt jedoch nur für das Phenylbutazon. Strandbergs (1965) Beurteilung stützt sich auf 2200 mit Phenylbutazon behandelte Patienten. Er fand eine Häufigkeit von Hauterscheinungen von 0,6 %. Ritland (1968) errechnete bei einem Krankengut von ungefähr 21 000 mit Oxyphenbutazon behandelten Patienten die Höhe des Risikos mit 0,4 Prozent.

Weitere Angaben sind aus Tabelle Nr. 27 zu ersehen. Die Anzahl schwerer Hauterscheinungen scheint gering zu sein. So wurden in Neuseeland, im Zeitraum 1967 - 68, bei einem Tablettenverbrauch von ungefähr 16 Millionen Einheiten nur 15 schwere pyrazolderivatbedingte Hauterkrankungen beobachtet. Auf eine Million eingenommener Tabletten kam eine schwere Nebenwirkung am Organ Haut. Wenn man die Angaben der Schwedischen Arzneimittelkommission betrachtet, kommt man zu einem ähnlichen Ergebnis. Dort wurden im Laufe des Jahres 1967 circa 24,2 Millionen Tabletten verbraucht.

Im gleichen Zeitraum registrierte die zuständige Arzneimittel-Kommission 11 schwere Hauterscheinungen. Auf mehr als zwei Millionen eingenommener Tabletten errechnet sich also eine schwere Hauterkrankung, die durch ein Pyrazolderivat hervorgerufen wurde. Schwere und schwerste Hautschädigungen nach Pyrazolderivaten haben eine Häufigkeit von höchstens einigen Promill. -

ALTERS- UND GESCHLECHTSVERTEILUNG:

Hierzu konnten keine verwertbaren Angaben gefunden werden.

GEOGRAPHISCHE UND RASSISCHE BESONDERHEITEN:

Die Zahl der Hauterscheinungen ist im anglo-amerikanischen Sprachbereich weitaus größer als in anderen Ländern (von Rechenberg, 1961). Diese Tatsache führt von Rechenberg darauf zurück, daß dort mehr allergisch reagierende Menschen anzu-treffen sind.-

LETALITÄT:

Von 162 schweren Schädigungen des Organs Haut, die vom Dunlop-Committee/London von 1964 - 67 registriert worden sind, verliefen vier tödlich. Dies entspricht einem Prozentsatz von drei. Zu einem Exitus letalis kommt es vor allem nach dem Stevens-Johnson-Syndrom und der Epidermolysis acuta toxica (Lyell-Syndrom).- Aus der großen Zahl der Arznei-mittelexantheme wollen wir nun die wichtigsten im einzel-nen besprechen.

a) DIE THROMBOCYTOPENISCHE PURPURA:

Am bekanntesten ist wohl die thrombocytopenische Purpura nach Sensibilisierung mit Aminopyrin. Aber auch das Phenyl-butazon und sein erster Metabolit, das Oxyphenbutazon, ru-fen diese Nebenwirkung zuweilen hervor. Bei etwa 1 % der Thrombocytopenien kommt es laut Lüllmann (1962) zu spontanen Hautblutungen. Dazu kommt es dann, wenn die Zahl der Thrombo-

cyten unter 30 000 pro ml. abgesunken ist (Begemann, 1969)

LOKALISATION:

Die Hautblutungen reichen von fast nicht sichtbaren Petechien bis zu großflächigen Hautblutungen, die sich über den ganzen Stamm und die Extremitäten erstrecken können (Bandmann, 1969).

MECHANISMUS:

Es handelt sich hierbei um ein allergisches Geschehen (Antigen - Antikörperreaktion). Der Angriffspunkt liegt zentral, das heißt an den Bildungsstätten der Thrombocyten im Knochenmark (Begemann, 1969).

THERAPIE:

Das als Allergen erkannte oder vermutete Pyrazolderivat ist sofort abzusetzen. In schweren Fällen haben sich hohe Dosen von Glucocortikoiden bewährt (Begemann, 1969).

b) Vasculitis cutis Allergica:

Vom histologischen Bild her kann man bei der Vasculitis cutis allergica zwei Hauptgruppen unterscheiden (nach Ruiter, 1953 und 57).

Bei der ersten Hauptgruppe sind vor allem mittelgroße Ar-

terien der Cutis und der Subcutis befallen. Das klinische Bild zeigt knotige Eruptionen mit teilweise hämorrhagischem Charakter. Diese Erkrankungsform wird unter der Bezeichnung Perivasculitis nodosa geführt.-

Bei der zweiten Hauptgruppe spielen sich die pathologischen Gefäßprozesse in den kleinen Gefäßen der Cutis ab. Da das Bild der Erkrankung sehr polymorph ist und sich zudem noch rasch ändern kann, ist eine voll befriedigende Unterteilung bisher nicht möglich gewesen. Ruiter unterscheidet bei der zweiten Hauptgruppe drei Untergruppen: den hämorrhagischen Typ, den papulo-nekrotischen Typ und den polymorph-nodulären Typ. In den allermeisten Fällen tritt eine Mischform aller drei Untergruppen auf.

VORKOMMEN:

Die Vasculitis cutis allergica stellt ein recht seltenes Krankheitsbild dar, zumal nach einer Pyrazolderivat-Therapie. So konnte im Jahre 1966 Paschoud mitteilen, daß bis zu diesem Zeitpunkt nur sechs derartige Fälle nach Pyrazolderivaten beobachtet worden sind. In England wurden von 1964 - 67 vier Fälle von der zuständigen Arzneimittelkommission nach Phenylbutazongabe registriert. Ein Fall endete sogar tödlich. Wie aus Tabelle Nr. 28 hervorgeht, erkrankten vorwiegend ältere Patienten. Meist haben sie Berufe gehabt, bei denen die Beine besonders belastet worden waren. Auch ist eine gestörte Blutzirkulation dieser Bereiche, zum Beispiel Zu-

stand nach Thrombose, Status varikosis oder Arteriosklerose häufig zu beobachten (Paschould, 1966).-

Tab. Nr. 28

ZUSAMMENSTELLUNG VON BEKANNTGEWORDENEN FÄLLEN VON
VASCULITIS CUTIS ALLERGICA NACH PHENYLBUTAZON

AUTOR	JAHR	ALTER	GESCHLECHT	MEDI- KAMENT	BERUF	FORM
Stuhlert	1957	unbek.	unbek.	Phb	unbek.	unbek.
Schuppli	1958	50	männlich	Irga- pyrin	unbek.	H I
Paschould	1966	75	weiblich	Tander. Irgap.	Haus- frau	H I
Paschould	1966	79	männlich	Phb	Land- wirt	H II
Paschould	1966	65	männlich	Toma- nol	Hand- langer	H II
Paschould	1966	63	männlich	Phb	Land- wirt	H II

Zeichenerklärung: H = Hauptgruppe

Phb = Phenylbutazon

Die Geschlechtsverteilung und die Letalität ist nicht zu beurteilen, da die Zahl der bekannten Erkrankungsfälle zum jetzigen Zeitpunkt noch zu gering ist.

FIXE ARZNEIMITTELEXANTHEME:

Diese Nebenwirkung ist auch sehr selten. Von den Pyrazol-derivaten werden fixe Exantheme am häufigsten durch das Phenazon (Antipyrin) ausgelöst. Sie haben ihren Namen auf Grund der Tatsache, daß Rezidive immer wieder an derselben Stelle auftreten, also auf diesen Hautabschnitt fixiert sind.

LOKALISATION:

Im Prinzip können diese Exantheme an jeder Partie der Haut oder der Schleimhäute auftreten. Bevorzugt sind sie jedoch an den Händen, den Füßen und im Genitalbereich lokalisiert. Bei ihrer Entwicklung verspürt der Patient oft ein Brennen im Bereich der betroffenen Hautabschnitte (Bandmann, 1969).

MORPHOLOGIE:

Es sind runde bis ovale, großfleckige, scharf begrenzte Erytheme. Es können eine oder mehrere Stellen betroffen sein. Oft bleibt nach der Ausheilung des Erythems ein Melanoderm zurück. (Bandmann, 1969).

MECHANISMUS:

Zellständige, meist sehr hochspezifische Antikörper lösen nach Antigenzufuhr das Erythem aus (Schulz, 1967).

NACHWEIS:

Die Ätiologie dieser Erkrankung kann durch Exposition und infraocale Epicutantestung relativ leicht und in vielen Fällen nachgewiesen werden (Bandmann, 1969).-

KLEINFLECKIGE DISSEMINIERTE ARZNEIMITTELEXANTHEME:

Diese Exantheme ahmen verschiedene Infektionskrankheiten nach, sodaß es oft schwierig ist, die genaue Diagnose zu stellen. So gibt es eine Exanthemform, die den Masern stark ähnelt (morbilliform). Eine andere ist mit dem Scharlach zu verwechseln (scarlatiniform) und eine dritte mit den Rubeolen (rubeoliform). Sie kommen nicht allzu häufig vor. Genaue Prozentzahlen ließen sich nicht ermitteln. (Bandmann, 1969).

URTICARIA (nach Bandmann, 1969):

Sie stellt eine Hautreaktion dar, die akut unmittelbar nach der Arzneimittelleinnahme auftreten kann. Nahezu alle Arzneimittel können diese Hautreaktion auslösen, so daß sie keine spezifische Pyrazolderivat - Nebenwirkung darstellt.

Sie kann gefährlich sein:

1. Wenn sie Ausdruck eines anaphylactischen Schocks ist.
2. Wenn sie ein Glottisoedem verursacht, das zum Erstickungstod führen kann.

VORKOMMEN:

Lüllmann (1962) gibt die Häufigkeit der Urticaria bei Phenylbutazon mit 0,25 % an.

KLINISCHER VERLAUF:

(nach Bandmann, 1969)

Die Urticaria klingt in den meisten Fällen im Verlauf von Stunden bis einigen Tagen wieder ab, ohne daß man irgendeine Therapie einleiten müßte.

ERYTHEME EXSUDATIVUM MULTIFORME MAIUS:

Eine schwere Erkrankung des Organs Haut stellt dieses Arzneimittel-exanthem dar, das klinisch das Bild des Stevens-Johnson-Syndroms bietet. Die erste Beschreibung dieser Erkrankung wurde im Jahre 1876 von E. Fuchs gegeben. Seit dieser Zeit ist es noch oft beschrieben worden und hat viele verschiedene Namen erhalten (Morbus Bader, Morbus Fuchs, etc.). Nahezu alle Pyrazolderivate können diese Hauterscheinung auslösen. Glücklicherweise ist sie aber selten. So wurden in Schweden in allen großen Kliniken des Landes im Laufe eines Jahres (1964 - 1965) nur zwei Fälle eines Stevens - Johnson-Syndroms registriert (Mitteilung der schwedischen Arzneimittelkommission).

In Großbritannien waren es von 1964 - 1967 sechs Fälle

(Dunlop-Committee).

Die Australische Arzneimittelkommission fand in einem Zeitraum von vier Jahren zwei Fälle.

LETALITÄT:

Die Letalität wurde nach Aussage von S. Ritland (1968) von der Food and Drug Administration/Washington mit 25 % angegeben. In den von Großbritannien und Australien registrierten Erkrankungen betrug sie jedoch null-Prozent.

KLINISCHE SYMPTOME (nach Bandmann, 1969):

Das Stevens- Johnson- Syndrom beginnt akut und dauert meist einige Wochen. Der Patient hat hierbei hohes Fieber und Schluckbeschwerden. Sein Allgemeinbefinden ist stark gestört. Es liegt eine Erkrankung der Augen (Konjunktivitis, Keratitis, Iritis, Hornhautulcerationen, Linsentrübung und ähnliches), wie eine Erkrankung der Schleimhäute (Lippen- und Mundschleimhaut) vor.

Im Bereich der Genitale können sich nässende, luetisch aussehende Papeln bilden. Am Stamm und an den Extremitäten ist ein maculo - papuläres Exanthem zu sehen, aber man kann auch kokardenähnliche Effloreszenzen erkennen.

Die BKS ist deutlich erhöht, im Blutbild fällt sehr oft eine Monocytose auf. Meist sind auch Kälteagglutinine nachweisbar. Manchmal ist der Antistreptolysintiter positiv.

THERAPIE:

Wieder ist es die wichtigste Maßnahme, das verdächtige Arzneimittel abzusetzen.

Bei schweren Fällen gibt man Glucocorticoide, Gammaglobuline und Antibiotika (Gefahr der Superinfektion).

EPIDERMOLYSIS ACUTA TOXICA:

Die Epidermolysis acuta toxica, auch Lyell-Syndrom genannt, ist eine seltene, aber sehr schwere Hauterkrankung, die bei einer Behandlung mit Pyrazolderivaten auftreten kann. Nahezu alle Pyrazolone sind hierzu in der Lage (Reich und Vogel, (1969), Bandmann (1969)).~

DEFINITION:

Die Epidermolysis acuta toxica ist eine Hauterkrankung bei der sich große Teile der Epidermis in Blasen von ihrer Unterlage ablösen. Das Erscheinungsbild ähnelt klinisch dem einer subakuten Verbrühung, weshalb man diese Erkrankung auch als "Syndrom der verbrühten Haut" bezeichnet, (Reich und Vogel, 1969).

SYNONYMA:

Für dieses Krankheitsbild wurden viele Namen geprägt. Die gebräuchlichsten sind aus der Tabelle Nr. 29 ersichtlich,

die ich einem Artikel von Reich und Vogel entnommen habe.

Tab. Nr. 29

SYNONYMA DES LYELL-SYNDROMS

KRANKHEITSBEZEICHNUNG

Toxic epidermal necrolysis,
Epidermolysis necroticans combustiformis,
Universelle Epidermolysis acuta toxica,
Epidermolysis acuta toxica,
Syndrome de Lyell,
Maladie de Lyell,
Epidermolyse necrotisante subaigue,
Akute Epidermolysis combustiformis,
Scalded skin syndrome,
Syndrom der verbrühten Haut,
Epidermolysis acuta combustiformis,
Epidermo-necrolysis bullosa,
Acute epidermal necrolysis.

MORBIDITÄT:

Die durch Pyrazolderivate verursachte Epidermolyse ist, wie bereits oben erwähnt, eine höchst seltene Schädigung des Organs Haut. Auf etwa 10 - 15 Millionen verbrauchter pyrazol-

derivathaltiger Tabletten errechnet sich durchschnittlich nur eine Erkrankung (Neuseeland-Zeitraum: 1968, Verbrauch an Oxyphenbutazon und Phenylbutazon 17 Millionen, Zahl der registrierten Epidermolysen: 1).-

1. Zwar sind die Pyrazolone bei weitem nicht die einzigen Medikamente, die diese Erkrankung auslösen können, jedoch fällt auf, daß ein sehr großer Teil durch sie hervorgerufen werden. So waren in einer Aufstellung von 65 bekanntgewordenen toxischen Epidermolysen 25 durch Pyrazolderivate bedingt (Reich und Vogel, 1969). Das entspricht einem Prozentsatz von mehr als 38 %. Die meisten derartigen Nebenwirkungen gehen zu Lasten von Phenylbutazon (9) und seinem 1. Metaboliten, dem Oxyphenbutazon (4).

Weitere Arzneimittelgruppen, die ein Lyell-Syndrom verursachen können, sind die Phenazetine, die Barbiturate, die Sulfonamide, Antibiotika und andere.

LETALITÄT:

Die Zahl der Todesfälle ist beim Lyell-Syndrom auch heute noch ziemlich hoch. 20 - 30 % sterben selbst bei optimaler Therapie (Reich und Vogel (1969), Höfer und Hönemann (1966)). Ebenso viele genesen mit schweren Dauerschäden (17 der 64 beobachteten Fälle). Die Komplikationen sind aus Tabelle Nr. 30 ersichtlich, die ich dem Artikel "Epidermolysis acuta toxica nach Phenylbutazon mit nachfolgender Keratomalazie" von W.Höfer

und W. Hönemann entnommen habe.

Tab. Nr. 30

KOMPLIKATIONEN NACH PYRAZOLDERIVATBEDINGTEM LYELL-SYNDROM

AUTOR	ALTER/GESCHLECHT	MEDIKAMENT	KOMPLIKATION
Weirich	65 J. männlich	Irgapyrin	'Exitus
Helle	50 J. weiblich	Irgapyrin u. Neuralgin	Hornhautulcera u.a.
Anderes	48 J. männlich	Butazolidin	Erblindung
Oppel	35 J. männlich	Irgapyrin	Erblindung
Kuske u. Baumgarten	48 J. männlich	Butazolidin	Erblindung
(über längere Zeit)			
Knezevic u. Hirtzler	42 J. männlich	Irgapyrin	Exitus
Röckl u. Spann	51 J. weiblich	Eusedon	Exitus
Hasselmann	52 J. weiblich	Irgapyrin	Exitus
Jaeger	65 J. weiblich	Irgapyrin Allegrysin-Supp.	Exitus
Schuppli	76 J. männlich	Butazolidin	Exitus

GESCHLECHTSVERTEILUNG:

Männer und Frauen werden nahezu gleichermaßen betroffen. Von 64 Patienten waren 31 Männer und 33 Frauen (Reich und Vogel). Auch bei den fatal verlaufenden Formen ist keine Bevorzugung eines der beiden Geschlechter feststellbar.

ALTERSVERTEILUNG:

Grundsätzlich können Menschen jeder Altersgruppe an einer Epidermolyse erkranken, gehäuft treten sie jedoch im Kindesalter auf und jenseits der vierziger Jahre. (Reichel und Vogel 1969).

ÄTIOLOGIE:

Die Ätiologie des medikamentös bedingten Lyell - Syndroms ist bis heute noch nicht völlig geklärt. Es werden für den Pathomechanismus allergische und Antigen-Antikörperreaktion diskutiert.

KLINISCHE SYMPTOME:

In Reich und Vogels Artikel wird der Ablauf der Epidermolyse acuta toxica in drei Phasen unterteilt.

1. Eruptionsphase: Sie ist gekennzeichnet von Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Kältegefühl, lokalisierte Erytheme und

dissemierte, masernähnliche Erytheme.

2. Propagationsphase: Sie zeigt sich in Fieberanstieg, Blasenbildung, positivem Nikolschen Phänomen, Mitbeteiligung der orifizierten Schleimhäute, Mitbeteiligung der Augenschleimhaut.
3. Diese Entwicklung setzt sich fort in die Remissionsphase: Das Fieber fällt ab, es erfolgt eine rasche Reepithelisierung, oft Abstoßen der Nägel und diffuser Haarausfall.

KOMPLIKATIONEN:

Die Komplikationen dieser Erkrankung bestehen hauptsächlich in den teilweise gefährlichen Bindehautentzündungen des Auges. Diese Wendung nimmt der Krankheitsverlauf häufig bei den Pyrazolonen, besonders oft nach Phenylbutazon-Therapie. Die Komplikationen "Conjunktivitis bulbi" ist deshalb so gefürchtet, weil sie oft zu einer "Conjunktivitis corneae" wird, die schließlich in der Erblindung endet (Höfer, 1966). Die Augenerkrankung tritt zeitlich oft lange nach Abklingen der übrigen Hauterscheinungen auf. Dabei kann man sagen, daß die Prognose umso ungünstiger zu beurteilen ist, je später die Augenkomplikation sich einstellt.

THERAPIE: (nach Reich und Vogel, 1969).

Das Lyell-Syndrom wird im Prinzip wie jede großflächige Verbrennung behandelt: Man gibt hohe Dosen von Kortikosteroiden, der Schock muß bekämpft werden (Zufuhr von Eiweiß, Elektrolyten, Flüssigkeit und Wärme), Breitbandantibiotika.

GASTRO - INTESTINALE ERSCHEINUNGEN:

Die Nebenwirkungen der Pyrazolderivate auf den Verdauungsapparat sind wohl am bekanntesten. Es wundert daher nicht, daß über keine andere Gruppe von Nebenwirkungen mehr Berichte in der Literatur zu finden sind als über diese.

Die Gründe hierfür liegen darin, daß diese Nebenwirkungen einmal die häufigsten und vielfältigsten Erkrankungen sind, die durch die Anwendung von Pyrazolderivaten hervorgerufen werden können. Zweitens sind derartige Erscheinungen relativ leicht zu erkennen - selbst vom Patienten - , so daß die Dunkelziffer geringer ist als bei anderen arzneimittelbedingten Nebenwirkungen.

EINTEILUNG:

Man kann die gastro - intestinalen Erscheinungen grob in drei Gruppen einteilen: in leichte, mittlere und schwere Formen. (nach v. Rechenberg, 1961).-

Zu den leichteren gehören Beschwerden, die meist subjektiver Art sind, wie zum Beispiel ein trockener Mund, Geschmacksverlust, Appetitlosigkeit, Zungenschmerzen, vage Oberbauchbeschwerden und Brechreiz.

Zur mittleren Gruppe gehören Erkrankungen wie Erbrechen, Magenschmerzen, Gastritiden, Abdominalkrämpfe und schwere Formen der Diarrhoe.

Zu den schweren Erkrankungen rechnet man die Ulzerationen

des Mundes, des Magens, des Duodenums, des Colons (Hauptsächlich des Colon ascendens und des Coecums).

Die atrophische Gastritis, die eine Praecancerose des Magencarcinoms ist, wird nur nach langjährigem Arzneimittelabusus beobachtet (Drtil, 1968) und deshalb beim Kapitel Vergiftungen behandelt.

MORBIDITÄT:

Leichte gastro - intestinale Störungen, wie sie unter Gruppe I. aufgeführt worden sind, kommen recht häufig vor. Besonders die gastrischen Erscheinungen stehen stark im Vordergrund (v. Rechenberg, 1961). Die Häufigkeit der intestinalen Störungen (Diarrhoe, Obstipation, Ileuserscheinungen, Ulzerationen im Bereich des Dickdarms) gibt von Rechenberg mit etwa 5 % an. Die Häufigkeit gastro - intestinaler Reaktionen in ihrer Gesamtheit wird von den verschiedenen Autoren mit 1 - 26,9 % beziffert (Siehe hierzu folgende Tabelle Nr. 31).

Der jeweils angegebene Wert ist dabei stark von der gewählten Dosis und der Dauer der Medikamentation abhängig. Strandberg (1965) hatte bei niedriger Dosierung nur 1,2 % gastro - intestinale Nebenwirkungen beobachtet, Kuzell (1953) und Mauer (1953) bei mittleren und hohen Dosierungen 18, beziehungsweise 14,8 %.

Tab. Nr. 31

HÄUFIGKEIT DER GASTRO + INTESTINALEN NEBENWIRKUNGEN

AUTOR	JAHR	PATIENTEN- ZAHL	ZAHL DER NEBENWIR- KUNGEN	PROZENT- ZAHL	MEDIKAMENT
Mauer	1955	3934	582	14,8	Phenylbu- tazon
Brauch	1960	-	-	10	Phenylbu- tazon
v. Rechen- berg	1961	-	-	1-10	Phenylbu- tazon
Lüllmann	1962	11000	-	1-25	Phenylbu- tazon
Roth	1964	-	-	20	Phenylbu- tazon
Berovicz	1964	60	3	5	Phenylbu- tazon
KampuWoll- weber	1964	771	17	2,2	Phenylbu- tazon
Dudley	1964	26	7	26,9	Nifenazone
Sperling	1964	776	25	3	Oxyphen- butazon
Thune Stig	1967	114	27	23,7	Monophenyl- butazon u. Phenylbu- tazon
Guckel- berger	1967	422	19	4,5	Phenylbu- tazon (Delta-Bu- tazolidin)
Teutsch	1968	-	-	25	Phenylbu- tazon
Dürriegl	1969	181 *	7	3,8	Phenylbu- tazon (El- medal)

* nur ambulante Patienten

Aus diesen Gründen lassen sich die einzelnen Angaben schlecht vergleichen. Die Häufigkeit von Stomatitiden werden von den einzelnen Autoren mit Werten angegeben, die von 0,1 % (Strandberg, 1965) bis 16 % (Lüllmann, 1962) reichen.

Nachfolgende Tabelle Nr. 32 zeigt eine Übersicht von Angaben über die Häufigkeit von Stomatitiden.

Tab. Nr. 32

HÄUFIGKEIT VON STOMATITIDEN NACH PYRAZOLDERIVAT - THERAPIE

AUTOR	JAHR	MEDIKAMENT	PATIENTEN- ZAHL	NEBENWIR- KUNGSZAHL	PROZENT- ZAHL
Kuzell	1953	Phenylbuta- zon	800	21	2,5
Lüllmann	1961	Phenylbuta- zon	11000	-	10-16
Strandberg	1965	Phenylbuta- zon	2200	-	0,1
Thune	1967	Phenylbuta- zon	114	2	1,7
Sperling	1964	Oxyphenbuta- zon	766	3	0,4

Die Häufigkeitsangabenscala für Brechreiz und Erbrechen erstrecken sich von 0,4 % (Guokelberger, 1969) bis 12 % (Kuzell, 1953). Tabelle Nr. 33 gibt wieder eine Übersicht über die Höhe des Risikos solcher Pyrazolderivatnebenwirkungen.

Tab. Nr. 33

HÄUFIGKEIT VON NAUSEA UND ERBRECHEN BEI PYRAZOLDERIVAT-
THERAPIE.

AUTOR	JAHR	MEDIKAMENT	PATIENTEN- ZAHL	NEBENWIR' KUNGSZAHL	PROZENT- ZAHL
Kuzell	1953	Phenylbuta- zon	800	101	12,5
Lüllmann	1962	Phenylbuta- zon	11000	-	1
Sperling	1964	Oxypehenbu- tazon	766	7	0,9
Dudley	1964	Nifenazone	26	2	7,7
Guckel- berger	1967	Phenylbuta- zon	422	2	0,4
Thune	1967	Phenylbuta- zon	114	1	0,9
Dürriegl	1969	Phenylbuta- zon	181 *	4	2,2

* nur klinische Patienten

Zwischen 0,6 % und 2,6 % streuen die Schätzungen und Berechnungen der Häufigkeit von pyrazolderivatbedingten Diarrhoen (Siehe hierzu nachfolgende Aufstellung).

Tab. Nr. 34

HÄUFIGKEIT DER DIARRHOEN NACH PYRAZOLDERIVAT - THERAPIE

AUTOR	JAHR	MEDIKAMENT	PATIENTEN- ZAHL	NEBENWIR- KUNGSZAHL	PROZENT- ZAHL
Kuzell	1953	Phenylbu- tazon	800	5	0,6
Mauer	1955	Phenylbu- tazon	3934	22	0,5
Lüllmann	1962	Phenylbu- tazon	11000	-	1
Thune	1967	Phenylbu- tazon	114	3	2,6
Dürriegl	1969	Phenylbu- tazon	181 *	2	1,1

* nur die ambulanten Patienten

Das Zustandekommen von Ulcerationen des Magens halten manche Autoren für selten, andere beziffern ein derartiges Behandlungsrisiko auf mehr als 6 % (Siehe hierzu nachfolgende Tabelle Nr. 35).

Als selten erwiesen sich Berichte über Ulcerationen im Bereich des Dickdarmes. Über derartige Nebenwirkungen waren nur wenige Einzelberichte zu finden (Heath (1968), Debenham (1966)).-

Die Komplikationen Perforation und Blutung werden auf etwa 1 % der auftretenden Magen- und Darmtrakt - Ulzera geschätzt (Lüllmann, 1962).

Tab. Nr. 35

HÄUFIGKEIT DES MAGENULCUS NACH PYRAZOLIDINE

AUTOR	JAH	PATIENTEN- ZAHL	ZAHL DER NEBENWIR- KUNGEN	PROZENT- ZAHL	MEDIKA- MENT
Mauer	1955	3934	40	1	Phenylbu- tazon
Brauch	1960	-	-	0,24	- 2Phenylbu- tazon
v. Rechen- berg	1961	1500	5	0,33	Phenyl- butazon
Lüllmann	1962	11000	-	1 - 6	Phenylbu- tazon
Sperling	1964	776	1	0,1	Oxyphenbu- tazon
Strandberg	1965	2200	-	0,35	Phenylbu- tazon
Menguy	1967	-	-	2	Phenylbu- tazon
Maurer	1967	-	-	1	Phenylbu- tazon
Guckel- berger	1967	422	1	0,23	Phenylbu- tazon
Thune	1967	114	2	1,7	Mokophenyl- butazon Phenylbu- tazon
Teutsch	1968	-	-	1-7,2	Phenylbu- tazon

ALTERS- UND GESCHLECHTSVERTEILUNG:

Besonders Menschen im höheren Alter und hier wiederum die Frauen zeigen derartige Erscheinungen. (Lüllmann (1962), v. Rechenberg (1962)).

RASSISCHE UND GEOGRAPHISCHE BESONDERHEITEN:

In den anglo- amerikanischen Ländern ist die Zahl der gastro-intestinalen Nebenwirkungen größer. Von Rechenberg (1961) sieht die Ursache hierfür in dem dort höheren Prozentsatz von Allergikern.

Tab. Nr. 36

ANTEIL DER GASTRO - INTESTINALEN NEBENWIRKUNGEN AN DEN AUFTRETENDEN NEBENWIRKUNGEN

AUTOR	JAHR	ZAHLE DER NEBENWIRKUNGEN (GESAMT)	ZAHLE DER NEBENWIRKUNGEN (GASTRO-INTEST.)	PROZENT- ZAHLE	MEDIKAMENT
Kuzell	1953	321	137	42,6	Phenylbutazon
Mauer	1955	1543	582	37,7	Phenylbutazon
Kamp-K.H.	1964	38	17	44,7	Phenylbutazon
Berovicz	1964	8	3	37,5	Phenylbutazon Prephylphenazon

Fortsetzung Tab. Nr. 36

AUTOR	JAH	ZAH	ZAH	PRO-	MEDIKA-
		DER NEBEN-	DER NEBENWIR-	ZENT-	MENT
		WIRKUNGEN	KUNGEN	ZAH	
		(GESAMT)	(GASTRO-		
			INTEST.)		
Dudley	1964	8	7	87,5	Nifenazon
Schmid	1967	176	115	65,3	Oxyphenbutazon
Thune	1967	69	32	46,4	Phenylbutazon
Dürriegl	1969	-	-	65	Phenylbutazon
Dunlop-Committee	64-67	411	75	18,5	Phenylbutazon
Dunlop-Committee	64-67	157	7	4,4	Oxyphenbutazon
Dunlop-Committee	64-67	28	10	35,7	Nifenazon
Dunlop-Committee	64-67	5	2	40	Propyphenazon
Dunlop.-Committee	64-67	601	94	15,6	Gesamt (Pyrazolone)
Neuseeland	1968	34	10	29,1	Oxyphenylbutazon + Phenylbutazon
Guckelberger	1967	31	19	61,3	Phenylbutazon
Australien	65-70	86	19	22,1	Oxyphenylbutazon + Phenylbutazon
Schweden					Oxyphenylbutazon + Phenylbutazon

Aus vorangehender Tabelle Nr. 36 ist ersichtlich, welchen prozentualen Anteil die gastro - intestinalen Nebenwirkungen an der Gesamtheit der pyrazolderivatbedingten Schädigungen haben.

LETALITÄT:

Zu einem tödlichen Ausgang kommt es bei gastro - intestinalen Nebenwirkungen selten (Siehe Tabelle Nr. 37). Bei den Formen der Gruppe I und II. ist die Zahl der fatalen Erkrankungen gleich Null. Todesfälle treten vor allem nach Ulcerationen auf.

Tab. Nr. 37

LETALITÄT BEI GASTRO - INTESTINALEN ULCERATIONEN

AUTOR	JAHR	GESAMT ULCERA- TION	TÖDLICH	PROZENT- ZAHL	MEDIKAMENT
Lüllmann	1962	-	-	Bruchteil eines % o	Phenylbuta- zon
Mauer	1955	15	3	20	Phenylbuta- zon
Dunlop	64-67	58	11	20	Phenylbuta- zon
Dunlop	64-67	5	2	40	Oxyphenyl- butazon
Neuseeland	67-68	5	1	20	Oxyphenyl- butazon
Australien	65-69	7	0	0	Pyrazol
Teutsch	69	1200	1	0,08	Phenylbuta- zon

Wenn zu diesen als Komplikation eine massive Blutung oder eine Perforation kommt, endet ein Bruchteil eines Prozentes tödlich.

KLINISCHE SYMPTOME:

Bei den meisten gastro - intestinalen Erscheinungen erübrigt sich ein näheres Eingehen auf die klinische Symptomatik (zum Beispiel bei Brechreiz, Erbrechen, Diarrhoe, usw.). Von Interesse ist sie beim Magenulcus. Das Pyrazolidinulcus zeigt das Vollbild einer Magenulceration (Teutsch, 1969): Krampfartige Oberbauchschmerzen. Melaena, Bluterbrechen. Der Haemoglobingehalt ist in vielen Fällen unter 65 % abgesunken. Bei reaktivierten Ulcera sind die klinischen Symptome oft spärlich ausgeprägt. Perforation und Blutung sind hier häufig die ersten Anzeichen der Schädigung.

HISTOLOGIE DES MAGENULCUS:

Beim Pyrazolidinulcus des Magens kann man zwei Arten unterscheiden:

- 1.) das frische, akut verlaufende Ulcus.
- 2.) das reaktivierte, chronisch verlaufende Ulcus.

Zu 1.):

Es tritt häufig in der 2. - 3. Behandlungswoche auf. Die

Ulceration ist frühestens 2 - 3 Tage nach Schmerzbeginn röntgenologisch nachweisbar. Die Ulceration ist groß, flach und die Umgebung ist reaktionslos. Es gibt auch eine multiple Form. Die Lage des Ulcus ventriculi ist meist atypisch. Die Heiltendenz ist in der Regel als gut zu bezeichnen (Teutsch, 1968).

zu 2.):

Dieses hat einen kallösen Rand. Seine Lokalisation ist fast immer das Duodenum. Diese Ulcusart neigt besonders oft zu Komplikationen (Teutsch, 1968).

URSACHEN:

Es gibt mehrere Gründe für das Auftreten von pyrazolidinbedingten gastro - intestinalen Schädigungen. Die Entstehung derartiger Nebenwirkungen ist abhängig von der Disposition, der Dosierung, der Dauer der Medikation und davon, welches Pyrazolderivat verwendet wird.

1. DISPOSITION:

Die individuelle Toleranz gegenüber den Pyrazolderivaten kann sehr verschieden sein. Brauch (1960) deutet an, daß diese durch "verschiedenartige chemische Abbauvariationen in Abhängigkeit von bestimmten Stoffwechselsituationen" hervorgerufen werden könnte. So kann der eine Patient schon nach einer geringen Dosis, die im therapeutischen Bereich liegt,

eine Magenulceration entwickelt, während der andere selbst hohe Dosierungen ohne die geringste gastro - intestinal Schädigung übersteht. Ein Beispiel für den letzten Fall schildert Brauch (1960).

"Ein Rheumatiker nahm - um sich arbeitsfähig zu halten - über 9 Jahre lang regelmäßig 3 x 1 Dragee Irgapyrin, im 10. Jahr 3 x 3 Dragees, ohne irgendwelche Nebenwirkungen zu verspüren.

Gesamtdosis: etwa 13 000 in 10 Jahren!

Die Magenwerte waren bei der Krankenhausaufnahme niedrig-normacid, der Magen röntgenologisch unauffällig, die Nierenfunktion ungestört".

2. DOSIERUNG:

Die hohe Dosierung dieser Arzneimittel stellt ohne Zweifel einen begünstigenden Faktor für die Entstehung von gastro - intestinalen Störungen dar (nicht natürlich bei den Fällen, die allergischer Natur sind). Teutsch (1969) gibt an, daß diese Nebenwirkungen erst dann auftreten, wenn ein Blutspiegel des Pyrazolidins von mindestens 10 mg. % erreicht worden ist. Die Toleranzgrenze liegt nach seinen Angaben zwischen 0,3 - 0,4 mg. %. Auch andere Autoren (Brauch (1960), v. Rechenberg (1961), Dürrigl (1969), Guckelberger (1967)) haben die starke Dosisabhängigkeit der gastro - intestinalen Nebenwirkungen unterstrichen.

3. DAUER DER BEHANDLUNG:

Auch die Dauer der Behandlung spielt eine nicht unerhebliche Rolle. Eine kurze, hohe (jedoch noch in therapeutischen Bereich liegende) Dosierung ist in vielen Fällen wesentlich günstiger als eine zwar niedrige, aber langdauernde Medikamentation.

4. ABHÄNGIGKEIT VOM MEDIKAMENT:

Die meisten und vor allem die schwersten gastro - intestinalen Schädigungen werden durch das Phenylbutazon verursacht. Die starke Toxizität bei oraler, magensaftlöslicher Form ist in der langen Verweildauer im menschlichen Organismus bedingt (Siehe: "Metabolismus der Pyrazolderivate", Winfried Stelzer, in Vorber.). Diese ist darin begründet, daß das Phenylbutazon nahezu vollständig (95 %) an Plasmaproteine gebunden ist und daher nur sehr langsam eliminiert werden kann. Das Kombinationspräparat aus Phenylbutazon und Aminopyrin, das unter der Bezeichnung Irgapyrin und Wofapyrin im Handel ist, zeigt merklich weniger derartige Nebenwirkungen (Deutsch, 1968). Das Oxyphenbutazon, der 1. Metabolit des Phenylbutazon, ist noch weniger toxisch.

Das Nifenazon verursacht zwar viele gastro - intestinale Störungen, jedoch sind sie fast immer harmlos. Dasselbe gilt für Aminopyrin.

PATHOGENESE:

Die genaue Entstehungsweise der Ulceration des Gastro - intestinaltrakts und der anderen Veränderungen ist bis heute noch nicht ganz geklärt, jedoch hat man verschiedene Theorien entwickelt, wie es dazu kommen könnte. Besonders über die Entstehung der Pyrazolidinulcerationen des Magens hat man sich Gedanken gemacht. Folgende Möglichkeiten werden in Erwägung gezogen:

Eine lokale Physikalisch - chemische Reizung.

Diese könnte nur eine Teilkomponente der Ulcusentstehung sein, denn gegen eine reine lokale Reizung spricht, daß auch nach einer parenteralen Gabe von Pyrazolderivaten derartige Nebenwirkungen auftreten (Kuzell (1953), v. Rechenberg (1961)). Daß sie sicher eine Teilkomponente sein muß, wird durch die Beobachtungen von Brown, Currie (1952) und Dürriegl (1969) erhärtet, die bewiesen haben, daß nach einer Gabe von magensaftresistenten Dragees viel weniger gastro - intestinal Nebenwirkungen auftraten als bei magensaftlöslichen Tabletten. Teutsch (1968) lehnt diese Theorie völlig ab mit dem Hinweis, daß die Schleimhautnekrosen nicht am Epithel beginnen, sondern von der Tiefe her.

Ein allergisches Geschehen:

Dies kann zweifellos in manchen Fällen wichtig sein, jedoch

muß eine entsprechende Disposition vorhanden sein. Das erklärt wohl auch zum Teil das gehäufte Auftreten von "gast-
rischen" Reizerscheinungen in den anglo - amerikanischen
Ländern, denn dort neigen mehr Menschen zu allergischen
Reaktionen als woanders (von Rechenberg, 1961).

Beeinflussung des Hypophysenvorderlappens und der Neben- nierenrinde.

Diese Theorie muß abgelehnt werden, weil nachgewiesen ist
(Kuzell (1953), Heilmeyer (1953), v. Rechenberg (1961),
Wilhelmi (1954)), daß das Phenylbutazon nicht oder nur un-
bedeutend auf das Hypophysennierenrindensystem wirkt.
Außerdem hat Aron (zit. nach Rechenberg, 1961) durch Ver-
suche mit adrenoektomierten Ratten nachgewiesen, daß solche
Tiere prozentual genau so häufig Ulcera bekamen, wie die
nicht adrenoektomierten.

Zentrale Wirkung auf den Hypothalamus:

Dieser Faktor spielt sicher eine entscheidende Rolle. Die
Pyrzolderivate beeinflussen die vegetativen Zentren des
Hypothalamus, und zwar in der Gegend des III. Ventrikels.
Eine Reizung in diesem Hirnbereich führt zu einer Abnahme
und Änderung der Schleimproduktion (Menguy, 1967) und
schließlich zu Schleimhauterosionen.

Gleichzeitig kommt es zu einer Steigerung der Säure (Teutsch,
1968) und Pepsinproduktion, ferner zu einer Abnahme (sowohl
Amplitude als auch Frequenz) der Magenmotorik.

THERAPIE:

Das Absetzen des verabreichten Pyrazolderivats genügt in den meisten Fällen als therapeutische Maßnahme, um schon in kurzer Zeit leichtere Nebenwirkungen, wie zum Beispiel Brechreiz, Erbrechen, Gastritis erosiva, Diarrhoe abklingen zu lassen.

Bei unklaren Oberbauchschmerzen empfiehlt es sich, eine Röntgenaufnahme des Magens zu machen und den Stuhl auf okkultes Blut zu untersuchen, um ein Magenulcus ausschließen zu können (Teutsch, 1968).

Bei einem festgestellten Ulcus des Magens sollte man außerdem, auch wenn es noch zu keiner Blutung gekommen ist, prophylaktisch eine Meulenbrachtsche Diät durchführen.

Bei einer akuten Blutung wird zunächst eine konservative Behandlung eingeleitet (Absetzen des Medikaments, Meulenbrachtsche Diät und massive Bluttransfusionen). Nach erfolglosem konservativen Versuch ist es ratsam, spätestens nach 24 Stunden operativ vorzugehen. Hierbei werden wegen der häufig multiplen Ulcerationen ausgedehnte Resektionen notwendig (Teutsch, 1968).

Bei der Perforation eines Magenulcus geht man fast immer operativ vor (Teutsch, 1968).

Zur mittleren Gruppe zählen Erkrankungen wie Erbrechen, Magenschmerzen, Gastritiden, Abdominalkrämpfe und schwerere Formen der Diarrhoe. Zu den schwerwiegenden Erkrankungen rechnet man die Ulcerationen des Mundes, des Magens, des

Duodenum, des Colons und der Vagina. Die atrophische Gastritis, die eine Präekancerose des Magencarcinoms ist, wird nur durch langjährigen Pyrazolonabusus hervorgerufen und wird deshalb beim Kapitel Vergiftungen behandelt.

DIE STRUMIGENE WIRKUNG:

Eine wenig bekanntgewordene Nebenwirkung des Pyrazolderivats "Phenylbutazon" ist die Erzeugung einer Struma.

MORBIDITÄT:

Bei Erwachsenen wurde die strumigene Wirkung nur äußerst selten beobachtet. Es existieren nur Berichte über Einzelfälle (Oppermann, 1967). Bei Kindern dagegen wurde diese Nebenwirkung häufiger beobachtet. So entwickelten 31,3 % der 127 von Schultze - Rhondorf und Kölle, (zit. nach Oppermann, 1967) überwachten Kinder nach einer Phenylbutazontherapie eine Struma. Beyer (1966) sah bei 23,9 % von 90 Kindern ein derartiges Ereignis. Bei gleichzeitiger Gabe von Kortikoiden stieg der Prozentsatz gar auf 38,75 % an.

ALTERSVERTEILUNG:

Beyer (1966) fand, daß die Kinder umso eher zur Struma disponiert sind, je jünger sie sind. So waren es bei 2 1/2 - 7 jährigen Kindern 30 %, bei 12 - 13 jährigen nur noch 20 % der Behand-

delten, die eine Struma entwickelten.

GESCHLECHTSVERTEILUNG:

Daß das Geschlecht irgendeinen Einfluß auf die Disposition zu dieser Nebenwirkung hat, ist nicht bekannt geworden.

PROGNOSE (Oppermann und Wessel, 1967):

Die Struma ist ungefährlich. Sie bildet sich in der Regel zurück, wenn die Behandlung mit Phenylbutazon beendet wird.

EXPOSITION:

Die Höhe und Dauer der Exposition mit Phenylbutazon spielt eine große Rolle. So traten im Verhältnis umso mehr Strumae auf, je höher die Dosierung war. Die Dauer der Medikation ist von entscheidender Bedeutung. Bei einem Erwachsenen ist frühestens nach 3 - 4 Jahren einer Phenylbutazon - Langzeittherapie ist mit einer derartigen Erscheinung zu rechnen (große Hormonreserve). Beim Kind kann sich schon nach einem halben Jahr eine Struma entwickeln (gering oder keine Hormonreserve).

DIE URSACHE FÜR DIE STRUMIGENEN WIRKUNGEN DER PYRAZOLE IST DIE HEMMUNG DER SCHILDDRÜSENHORMONSYNTHESE:

Durch das Phenylbutazon kommt es zu einer Senkung des

Hormon - Jod - Spiegels im Blut (Oppermann) 1967. Dadurch wird ein Rückkopplungsmechanismus ausgelöst (Wessel 1967): Es kommt zur verstärkten Produktion und Ausschüttung von thyreotropem Hormon (TSH.). Dieses Hormon wirkt nun auf das Schilddrüsenparenchym derart, daß es zur Wachstumsvermehrung, Hypertrophie, stimuliert wird.

HEMMUNG DER HORMONSYNTHESE:

Über das Zustandekommen der Hemmung der Tyroxin- und Trijodthyroninsynthese herrscht noch keine Klarheit. Oppermann 1967 hat die Theorien, die heute diskutiert werden, aufgeführt:

- 1.) Scott und Mitarbeiter sind der Ansicht, daß die Hemmung dadurch zustande kommt, daß das Jod an Phenylbutazon gebunden wird.
- 2.) Eger glaubt, das Phenylbutazon habe eine thyreostatische Wirkung, ähnlich wie sie bei den Thiouracilen beobachtet worden ist.
- 3.) Hillmann schließlich erwägt eine Veränderung der Ultrastruktur der Thyreoglobuline.

KLINISCHES BILD:

Es handelt sich um eine rein parenchymatöse Struma (Oppermann

1967). Daher erklärt sich auch die erhöhte Disposition im Kindesalter. Der Erwachsene hat eine Schilddrüse, die viel mehr Kolloid enthält, er besitzt große Hormonreserven, so daß eine Senkung der Hormonproduktion erst viel später diese Erscheinung zeigt.

HISTOLOGISCHES BILD:

Es ist eine Vergrößerung der Kerne der Parenchymzellen feststellbar. Ferner zeigen die Zellepithelien eine Höhenzunahme (Oppermann 1967).

THERAPIE:

Die Therapie dieser Nebenwirkung besteht im Absetzen des Pyrazolderivats. Nach einiger Zeit bildet sich dann die Struma zurück.

VERGIFTUNGEN:

Auch über Vergiftungen durch Pyrazolderivate wird berichtet. Man unterscheidet hierbei eine akute und eine chronische Form.

GRÜNDE FÜR EINE ÜBERDOSIERUNG:

Das Motiv für die Einnahme einer Überdosis von Pyrazolderi-

vaten, die dann eine akute Vergiftung auslöst, ist beim Erwachsenen in den meisten Fällen der Wunsch, aus dem Leben zu scheiden (Siehe Bericht von Plotkin (1965), M. Gaultier (1962), A. Laroan (1965)).

Bei Kindern, besonders bei Kleinkindern, liegt meist ein Unglücksfall vor. Sie kommen in einem unbewachten Augenblick an das Arzneimittel heran, verwechseln die oft farbigen Dragees, zum Beispiel rote Optalidon - Dragees, mit Bonbons und vergiften sich dadurch.

Gewöhnung an das Schmerzmittel ist der Beweggrund für eine häufig jahrelange Einnahme eines Pyrazolderivats in Überdosis (Arzneimittelabusus). Aus dieser Überdosierung resultiert dann eine chronische Vergiftung.

GRAD UND DAUER DER ÜBERDOSIERUNG:

Bei der akuten Vergiftung wird innerhalb einer kurzen Zeitspanne (entweder auf einmal, oder im Laufe von wenigen Stunden) eine sehr hohe Dosis des Medikaments eingenommen.

Der Schweregrad der Vergiftung ist ungefähr proportional der Höhe der Überdosierung. Doch sind die Pyrazolderivate relativ wenig toxisch, was sich an den Letaldosen zeigt. So ist die minimale letale Dosis des Aminopyrin für Erwachsene etwa 8 - 10 g (Plotkin, 1965). Dies entspricht einer Einnahme von 40 - 50 Tabletten. Die Dosis letalis des Phenylbutazons scheint noch höher zu liegen. Wenn man die aus den Tiervers-

suchen gewonnenen Werte auf den Menschen überträgt, läge sie bei 500 - 1000 mg pro Kilogramm Körpergewicht. Wenn man diesen Wert auf einen erwachsenen Menschen überträgt, wären dies 25 - 50 g. Diese Zahl stimmt insofern nicht ganz, da das Phenylbutazon im menschlichen Organismus langsamer abgebaut wird, als im Tier (v. Rechenberg).

Bei Kindern ist die minimale letale Dosis wesentlich geringer.

Bei der chronischen Vergiftung wird das Arzneimittel, wie ich bereits eingangs erwähnt habe, über einen größeren Zeitraum hinweg (mehrere Jahre bis Jahrzehnte) eingenommen.

Der an ein solches Medikament Gewöhnte muß die Dosis immer mehr steigern, damit die Wirkung des Mittels auf seinen Organismus gleich stark verbleibt. Er kommt dadurch immer weiter in den toxischen Bereich, auch wenn anfangs die Dosis, die er zu sich nahm, im therapeutischen Bereich lag.

HÄUFIGKEIT VON VERGIFTUNGEN:

1. Akute Form

Recht selten hat einen den Einfall, sich mit Hilfe von Pyrazolderivaten das Leben nehmen zu wollen. Andere Medikamente, zum Beispiel die Barbiturate werden hierzu viel häufiger benutzt.

Die wenigen derartigen Versuche, die im Laufe der Zeit bekanntgeworden sind, wurden fast ausschließlich von Frauen

unternommen. (Tabelle Nr. 38: 8 Frauen, aber nur 2 Männer). Relativ oft werden Kleinkinder Opfer einer akuten Vergiftung mit Pyrazolonen! So sind 10 der 20 Fälle, die in Tabelle Nr. 38 aufgeführt sind, Kinder unter 5 Jahren.

2. Chronische Form:

Wie häufig chronische Vergiftungen vorkommen, ist schwer zu beurteilen, da jeder Toxikomane seinen Arzneimittelabusus bei der Erhebung der Anamnese zu verheimlichen sucht. Sie dürften aber viel häufiger vorkommen als die akuten Formen. Betroffen sind in der Regel ältere Leute.

LETALITÄT:

1. Akute Formen:

Es ist erstaunlich, daß einerseits bei einem Allergiker einige wenige Tabletten genügen können, um einen tödlich verlaufenden Krankheitsprozeß auszulösen, daß aber andererseits beim Selbstmordversuch sehr hohe Dosen (Gaultier (1962), Plotkin (1965), Wrammer (1957)) eingenommen werden können, ein lebensbedrohlicher Zustand vorliegen kann und dennoch am Ende in den meisten Fällen mit einem guten Ausgang zu rechnen ist. So waren von den oben aufgeführten akuten Vergiftungen nur zwei letal verlaufen. In beiden Fällen waren die Opfer Kinder (Petit (1955), Ibe (1967)). Das entspräche einem Prozentsatz von 10 %.

Tab. Nr. 38

AKUTE VERGIFTUNGEN NACH PYRAZOLDERIVATEN

Zeichenerklärung: Zitiert nach Rechenberg = +; Ap. = Amino-
pyrin, Phb. = Phenylbutazon, Wp. = Wofapyrin

AUTOR	JAHR	ZAHL	GESCHLECHT	ALTER JAHR	MEDI- KAMENT	MENGE GRAMM	SYMPTOME/ AUSGANG
Petit R.1955	1	Kind		1 1/4	Phb.	2 g	Oedeme/Hämaturie, Proteinurie
Petit R.1955	1	Kind		1 1/2	Phb.	2 g	tödlich
Bates	1956	1	Kind	2	Phb.	1,7 g	intiale Leukocytose, 6 Stunden Dauerschlaf
Jaffe +	1957	1	weiblich	"älter"	Phb.	3-4 g	keine Beschwerden
Wrammer+	1957	1	männlich	29	Phb.	10 g	Leucocytose, Ulcus-recidiv, Knochenmarkdepress., Ikterus Hämaturie, etc.
Gaultier	1962	1	weiblich	28	Phb.	10 g	Erbrechen, epigastr. Schmerzen, Anurie
Brighi	1963	1	Kind	2,2 mo.	Phb.	2,6-3g	Erbrechen, Ikterus
Brighi	1963	1	Kind	2,2 mo.	Phb.	0,8-1,2	-
v. Kowal- leswski	1964	1	Kind	4	Phb.	2,6g	mac.-papulös Ex., Ikterus
Seifert	1965	1	männlich	34	Wp.	2 g	Oedeme, Hämaturie
Plotkin	1965	3	weiblich	15	Ap.	10 g	Comatös, Reflexe fehlen, Krämpfe
Plotkin	1965	1	weiblich	?	Ap.	6 g	Erbrechen, Schwindel, Schwäche, stark
Plotkin	1965	1	weiblich	46	Ap.	3,75g	Schwindel, Übelkeit
Domanasie- wicz. M.	1966	1	Kind	4 1/2	Ap.	?	Leberschaden, Niereninsuff.
Bielen	1967	1	Kind	2	Ap.	?	18 Stunden comatös
Juul J.	1965	1	Kind	1 1/4	Phb.	2-3 g	Erbrechen, Ikterus
Scuro	1967	1	weiblich	17	Phb.	5,2 g	toxischer Leberschaden
Ibe	1967	1	Kind	?	Irga.	?	tödlich

In der Weltliteratur wurden von 1883 - 1967 etwa 400 Fälle von Antipyrin-Vergiftungen registriert (Nelson, 1967), 20 davon endeten tödlich. Das ist ein Prozentsatz von 5.

2. Chronische Formen:

Die Prognose der chronischen Pyrazolderivatvergiftungen sind davon abhängig, welche Organe (Haemopoese, Leber, Nieren, gastro-intestinal-Trakt, Haut, ZNS. etc.) geschädigt werden. So wurden nach langjährigem Arzneimittelabusus von Antipyrin, Jodantipyrin und Aminopyrin gehäuft chronische, atrophische Gastritiden beobachtet (Drtil, 1968), die als Praecancerose des Magencarcinoms gelten. Auch Schädigungen der Leukopoese stellen sich ein. So hatte ein großer Prozentsatz (51,5 %) von Arbeiterinnen eines Pyramidon - Werks in der UdSSR stark reduzierte Leukocytenzahlen (L.B. Jushkevich, 1965).

KLINISCHER VERLAUF:

DIE AMINOPYRIN-VERGIFTUNG

Plotkin (1965) hat sich eingehend mit akuten Vergiftungsfällen durch Pyramidon beschäftigt. Fünf Frauen im Alter von 15 - 46 Jahren hatten versucht, sich zu vergiften. Eine hatte 15 Tabletten (3,75 g) geschluckt und zeigte leichte Vergiftungserscheinungen. Die klinischen Symptome waren Gehemmtheit,

ein Gefühl, als ob die Kehle zugeschnürt werden, Schwäche und Übelkeit. Die BKS war geringgradig erhöht. Die Diurese war etwa 5 Tage lang vermindert. Im Urin fand man geringe Mengen von Eiweiß und Blut. Der Rest-Stickstoff und die Elektrolyte waren im Normbereich.

Die zweite Frau hatte 24 Tabletten (6 g) zu sich genommen. Sie entwickelte eine mittelschwere, akute Vergiftung und bot folgende Symptome:

Mattigkeit, Adynamie, mehrmaliges, heftiges Erbrechen, Schwindelanfälle und einen hochgradigen Schwächezustand. Die Diurese war wesentlich stärker vermindert, als im ersten Falle. Im Urin fanden sich neben Eiweiß, hyalinoide Zylinder und hämolytisch veränderte Erys. Der Rest-Stickstoff und die Elektrolyte waren jedoch normal.

Die drei übrigen Beobachtungspersonen hatten mehr als die minimale letale Dosis zu sich genommen (mehr als 10 g). Sie entwickelten das klinische Bild einer schweren Vergiftung. Bei ihnen war etwa 2 - 3 Stunden nach der Einnahme ein komaähnlicher Zustand eingetreten. Ihre Haut war grau-cyanotisch. Die Reflexe (z. B. Reaktion auf Schmerz) fehlten völlig. Die Pupillen waren geweitet und reagierten nicht auf Lichtreiz. In den ersten 24 Stunden traten immer wieder tonisch - klonische Krämpfe auf, die durch die Entgiftungstherapie nicht beeinflussbar schienen. Fast alle Muskelgruppen waren von diesen Krämpfen betroffen, auch der Stimmspaltmuskel. Die BKS war stark erhöht (bis zu 51/100). Das Blutbild zeigte eine Leukocytose (bei schweren Vergiftungen bis zu 25 000/ ml .) und eine

Anesosinophilie. Auch das Herz- und Kreislaufsystem zeigte starke Beeinträchtigungen: Der Herzschlag war schwer hörbar, tachycard, der Puls kaum fühlbar, die Atemtätigkeit kaum wahrnehmbar. Die EKG - Veränderungen ließen auf eine diffuse Herzmuskelschädigung schließen.

Die Urinbefunde deuteten auf ausgedehnte Nierenschädigungen hin. So wurde im Urin Eiweiß, Leukocyten, Erythrocyten, hyaline Zylinder und Nierenepithelzellen gefunden.

Die Diurese verminderte sich im Laufe der Vergiftung progressiv bis zu nur 50 ml/die. Der Rest-Stickstoff war stark erhöht. Die Elektrolytwerte waren pathologisch verändert.

DIE PHENYLBUTAZON - VERGIFTUNG:

Bei der schweren, durch Phenylbutazon bedingten Vergiftung werden Erregungszustände und tonisch - klonische Krämpfe beobachtet (v. Rechenberg, 1961). Außerdem sind Schädigungen der Leber (z. B. hepatocellulärer Ikterus), der Nieren (z.B. Proteinurie, Anurie, Nierenzellschädigung), des Blutes (z.B. Knochenmarkdepressionen, Leukocytosen), des Herzens (z. B. diffuse Myocardschädigungen), des Gastro - Intestinaltrakts (z.B. Recidiv-Ulcus) beschrieben worden (Autoren siehe Tabelle Nr. 38) und (v. Rechenberg, 1961).

DIE ANTIPYRIN - VERGIFTUNG:

Bei der schweren Antipyrin - Vergiftung stehen in vielen Fällen die dermatologischen Symptome (Pruritis, erythematöse

und bullöse Eruptionen, sowie die neurologischen Zeichen (Delirien, Krampfanfälle, Decerebrationen, Nystagmus und Intensionstremor; im Vordergrund. Daneben werden ebenfalls Elektrolytveränderungen, EKG-Veränderungen, Schädigungen des haematologischen und cardiovasculären Systems gemeldet. Auch pathologische Veränderungen der Leber und der Nieren sind relativ häufig. Wenn zu Antipyrin gleichzeitig große Mengen von Alkohol getrunken werden, kommt es besonders leicht zu schweren Vergiftungserscheinungen. (Nelson und Berry, 1967).

CHRONISCHE VERGIFTUNGEN:

Sie bieten keine derartig eindrucksvollen klinischen Symptome wie die akuten Formen. Oft kommt man nur durch die Abstinenzerscheinungen, die während des Krankenhausaufenthaltes auftreten können, auf die richtige Diagnose. Sonst zeigen sie die Symptome der Erkrankung, die sie hervorgerufen haben. Bei den chronischen Vergiftungen stehen die Schädigungen des Blutes und einzelner Organe im Vordergrund. So kann die Magenschleimhaut durch die dauernde Medikamenteinwirkung so geschädigt werden, daß sich im Laufe der Zeit die gefürchtete, atrophische, chronische Gastritis entwickelt, die als Praecancerose des Magencarcinoms gilt (Drtil, 1968).

THERAPIE:

a) Bei der akuten Vergiftung muß man sofort eine Destoxi-

kationstherapie (Magenspülung, etc.) einleiten. Außerdem ist es ratsam, eine Herz- und Kreislauftherapie durchzuführen. Prophylaktisch behandelt man den Patienten mit Antibiotika, um das Aufkommen einer Infektion zu unterdrücken (Plotkin, 1965).— Bei Butazolidinvergiftungen hat sich ferner die Gabe von Vitamin C und KJ bewährt (von Rechenberg, 1961).

- b) Bei den chronischen Vergiftungen ist die Hauptsache, den Patienten von seinem Arzneimittelabusus abzubringen. Die bereits gesetzten Organschäden versucht man so gut wie möglich symptomatisch zu behandeln.

ÜBERSICHT UND SCHLUSSFOLGERUNGEN:

Phenylbutazon und Oxyphenbutazon werden wohl in den kommenden Jahren die einzigen Pyrazolderivate sein, die noch weltweit im großen Umfange angewendet werden.

Die übrigen Vertreter dieser Gruppe (Antipyrin, Propyphenazon, Nifenazon, etc.) verlieren mehr und mehr an Bedeutung. Dies gilt auch für das bewährte und einst so beliebte Pyramidon (Ausnahme: der deutschsprachige Raum und vielleicht einige Länder des Ostblocks).

Die Pyrazolderivate wurden im Laufe der sechziger Jahre von den Salicylaten und dem Indomethacin (Präparatename: Indocid, Ammuno) abgelöst. Durch die Verwendung dieser Medikamente anstatt der Pyrazolderivate hofft man, die durch diese Mittel hervorgerufenen gefürchteten hämatologischen Schädigungen zu umgehen. Das zeigte zunächst auch Erfolg. Die Zahl dieser Nebenwirkungen sank rapid ab.

Aber mit der Zunahme des Verbrauchs der Salicylate und des Indomethacin (allein in Großbritannien nahm der Verbrauch des Indomethacins von 1966 auf 1967 um 13,2 % zu) stiegen auch die schweren Nebenwirkungen dieser Arzneimittel sprunghaft an. So wurden in Neuseeland 1965 keine einzige schwere Nebenwirkung nach Indomethacin registriert. 1966 waren es bereits 15 (Pyrazolderivate: 50 Nebenwirkungen). Im Jahre 1967 sank die Zahl der durch Pyrazolderivate bedingten Nebenwirkungen auf 34 (-32 %) ab, gleichzeitig stiegen die durch Indomethacin hervorgerufenen Nebenwirkungen auf 39 (+160 %)

an. Drei der mit Indomethacin behandelten Patienten verstarben (Pyrazolone ebenfalls drei). Sie hatten ein durchschnittliches Alter von 67 Jahren (Pyrazololderivate: 67). Die Todesursache war in zwei Fällen eine aplastische Anämie, also eine hämatologische Komplikation, in einem Falle eine gastro - intestinale Blutung. Bei den Pyrazol-derivaten lagen die Verhältnisse genau gleich. (Siehe Tabelle Nr. 43).

Von 1964 bis 67 wurden in Großbritannien knapp über 400 schwere Phenylbutazon-Nebenwirkungen registriert. Die Zahl der Verschreibungen betrug in diesem Zeitraum pro Jahr mehr als 3,5 Millionen (Angabe des Dunlop-Committee). Die Zahl der mit diesem Medikament therapierten Patienten wurde pro Monat auf etwa 100 000 Patienten geschätzt (McCarthy, 1964). Wenn man dem Indomethacin die gleichen Verschreibungszahlen zu Grunde legen würde, hätten sie im selben Zeitraum mehr als tausend schwere Nebenwirkungen verursacht. Allerdings muß man zugeben, daß die Zahl der fatal verlaufenden Fälle nur etwa 25 % der des Phenylbutazons beträgt. Das gleiche Bild bietet sich bei den Salicylaten: viele, aber relativ leichte Nebenwirkungen.

Eine völlig hieb- und stichfeste Aussage über die Häufigkeit aller vorkommenden Nebenwirkungen machen zu wollen, ist nicht möglich. Die Schätzungen und Berechnungen der einzelnen Autoren führen nämlich zu völlig unterschiedlichen Ergebnissen. Die Gründe hierfür sind folgende:

1. Die Zusammensetzung des für die Statistik verwendeten Kran-

kenguts ist verschieden.

So spielt es zum Beispiel eine Rolle, welches Alter das Patientenkollektiv hat. Wie aus einer Aufstellung von Kelly (1962) (Siehe nachfolgende Tabelle Nr. 39) hervorgeht, sind besonders ältere Menschen für Arzneimittelnebenwirkungen anfällig. Wenn also ein Autor überwiegend ältere Patienten in seinem Krankengut hat, muß er bei der Angabe über die Häufigkeit von Nebenwirkungen zwangsläufig einen höheren Wert erhalten, als der, dessen Patienten jünger sind.

Tab. Nr. 39

QUOTE DER NEBENERSCHEINUNGEN VON PHENYLBUTAZON IN ABHÄNGIGKEIT VON LEBENSALTER (nach Kelly)

ALTER DES PATIENTEN	PATIENTENZAHL	PATIENTENZAHL MIT NEBENERSCHEINUNGEN
Bis 44 Jahre	390	54 (14 %)
45 bis 54 Jahre	344	70 (20 %)
55 bis 64 Jahre	301	72 (24 %)
über 64 Jahre	130	40 (31 %)
Total	1165	236 (20 %)

2. Auch das Geschlecht spielt eine Rolle: Lüllmann (1961) weist in seiner Arbeit darauf hin, daß Frauen viel häufiger eine Pyrazolderivat-Nebenwirkung entwickeln als Männer.

3. Auch das Leiden, das zu der Einnahme des Medikamentes führte, ist für die Häufigkeit der Nebenwirkungen nicht ohne Bedeutung. Von Rechenberg demonstrierte dies, als er bei einer Aufstellung nur solche mit Phenylbutazon behandelte Patienten aussuchte, die keine Rheumatiker waren. Das Ergebnis war, daß er auf einen Nebenwirkungsgesamtwert von nur 0,48 % kam (Krankengut 5046).
4. Die verabreichte Dosis ist ein weiterer Punkt der Auswirkungen auf die Zahl der zu erwartenden Nebenwirkungen hat (Ausnahme: allergische Reaktionen). Je höher die Dosis, um so höher die Zahl der Nebenwirkungen. (Siehe Tab. Nr. 41 und nachfolgende Aufstellung von Kelly, Tab. Nr. 40.

Tab. Nr. 40

QUOTE DER NEBENERSCHEINUNGEN VON PHENYLBUTAZON (nach Kelly)

- a) in Abhängigkeit von der Tagesdosis;
b) in Abhängigkeit von der Behandlungszeit.

TAGESDOSIS	PATIENTEN- ZAHL	PATIENTEN- ZAHL MIT NE- BENWIRKUNGEN	BEHANDLUNGS- DAUER BIS 6 WOCHEN	BEHANDLUNGS- DAUER ÜBER 6 WOCHEN
600 mg u. mehr	174	53 (30 %)	45	8
400 mg	441	97 (22 %)	85	12
300 mg u. weniger	550	86 (16 %)	75	11
Total	1165	236 (20 %)	205	31

5. Die Dauer der Medikamentation beeinflusst die Nebenwirkung - Statistik.

Unter diesen Gesichtspunkten sind die verschiedenen Angaben in Tab. Nr. 41 zu sehen. Man kann daraus etwa folgendes sagen: bei niedriger Dosierung, kurzer Dauer

Tab. Nr. 41

HÄUFIGKEIT DER VON PYRAZOLDERIVATEN BEDINGTEN NEBENWIRKUNGEN

AUTOR	KRANKENGUT	NEBENWIRKUNGEN	DOSIS/DIE	DAUER	PROZENTE	MEDIKAMENT
v. Rechenberg	5046	23	Nichtrheumatiker 600-800 mg	kurz 8-21 Tage	0,48	Phenylbutazon
Strandberg	2191	43	niedrig	?	2	Phenylbutazon
Kamp/Wollweber	771	38	durchschn. lich 441 mg	kurz 14 Tage	4,9	Phenylbutazon
v. Rechenberg	2507	571	-	-	22,7	Phenylbutazon
Guckelberger	422	31	mittel	1 Woche 3 Jahre	7,3	Phenylbutazon
Moll	6265	1674	-	-	27	Phenylbutazon
Mauer	3934	1543	mittel bis hoch	-	39	Phenylbutazon
Lüllmann	11000	-	-	-	30-40	Phenylbutazon
Thune	114	57	mittel	bis 1 Jahr	50	Phenylbutazon
Schmid	6856	176	mittel 300-600	2-8 Wochen	2,6	Oxyphenbutazon
Sperling	766	43	niedrig 100-400	-	5,5	Oxyphenbutazon

der Behandlung ist eine Nebenwirkungshäufigkeit für Phenylbutazon und Oxyphenbutazon von weniger als 10 % zu erwarten, bei höherer Dosierung und längerer Behandlung bis zu 25 %, bei hoher Dosierung und langer Behandlungsdauer beträgt die Nebenwirkungshäufigkeit bis zu 50 %.

Für Aminopyrin liegen zumindest innerhalb der letzten 10 Jahre keine derartig großen Serien vor, die mir greifbar waren. Die Häufigkeit von Nebenwirkungen ist aber mit Sicherheit viel geringer als beim Phenylbutazon und Oxyphenbutazon. Wenn man die Angaben von Meyler (1966 - 1968) berücksichtigt, so dürfte sie bei mittlerer Dauer und Dosis etwa 5 % betragen.

SCHWERE NEBENWIRKUNGEN:

Schwere Nebenwirkungen nach Pyrazolderivaten sind selten. Zwar wird in etwa 8 - 20 % der Fälle die Therapie abgebrochen, doch ernste lebensbedrohliche Zustände entstehen in nur 0,1 - 1 % der Fälle.

(Siehe nachfolgende Tabelle Nr. 42).

In den Tabellen Nr. 43, 44 und 45 sind die statistischen Angaben noch einmal aufgeführt, die von Arzneimittelkommissionen zur Verfügung gestellt wurden und mögliche Folgerungen dieser Angaben werden gezogen.

Tab. Nr. 42

HÄUFIGKEIT VON SCHWEREN NEBENWIRKUNGEN (nach Literaturangaben).

AUTOR	KRANKENGUT	AUSBRUCH DER NEBEN- WIRKUNGEN	PROZENT ZAHL	LEBENS- BEDROHL. NEBENWIR- KUNGEN IN PROZENTEN	MEDIKA- MENT
Lüllmann	11000	-	8-20	-	Phenyl- butazon
v. Rechen- berg	-	-	10	0,8	Phenyl- butazon
Guckelberger .	422	7	1,6	0	Phenyl- butazon
Thune Stig	114	13	11	0	Phenyl- butazon
Moll Werner	6265	555	8,6	1	Phenyl- butazon
Kamp u. Woll- weber	771	19	2,4	0,4	Phenyl- butazon
Sperling	766	38	4,9	0	Oxyphen- butazon

Tab. Nr. 43

ZAHLENANGABEN ÜBER PYRAZOLDERIVATBEDINGTE NEBENWIRKUNGEN
DER ARZNEIMITTELKOMMISSION IN NEUSEELAND

ANZAHL DER NEBENWIRKUNGEN	34
davon durch	
Phenylbutazon	22
Oxyphenbutazon	12

Fortsetzung der Tab. Nr. 43

davon mit tödlichem Ausgang

Phenylbutazon 3

Oxyphenbutazon 0

Todesursache: 1 x Agranulocytose

1 x Aplastische Anämie

1 x Magenulcus mit Blutung.

Geschlechtsverteilung: ein Mann
zwei Frauen.

Alter der

Verstorbenen: 56, 73, 74 Jahre.

II. VERBRAUCH VON PYRAZOLONEN IM GLEICHEN ZEITRAUM:

Gesamt etwa 17 Millionen

davon entfallen auf

Phenylbutazon 11 Millionen

Oxyphenbutazon 6 Millionen

III. BEVÖLKERUNGSZAHL:

etwa 3 Millionen

Folgerung aus obengenannten Angaben:

1. der Pro-Kopfverbrauch liegt bei 5-6 Tabletten.

2. Auf einen Verbrauch von etwa 500 000 Tabletten würde sich eine schwere Nebenwirkung errechnen.
 3. Die Nebenwirkungshäufigkeit von Phenylbutazon und Oxyphenbutazon ist gleich groß, jedoch sind die Nebenwirkungen selbst gefährlicher.
 4. Von den schweren Nebenwirkungen verlaufen etwa 8,8 % tödlich.
 5. Selbst wenn man annehmen würde, daß jeder der Patienten pro Tag eine Dosis von 3 x 1 Tablette das ganze Jahr über eingenommen hätte, würde die Häufigkeit schwerer Nebenwirkungen nur etwa 0,22 % betragen.
-

Tab. Nr. 44

ZAHLENGABEN ÜBER PYRAZOLDERIVATBEDINGTE NEBENWIRKUNGEN
DER SCHWEDISCHEN ARZNEIMITTEL-KOMMISSION (Zeitraum das
Jahr 1967).

I. <u>Anzahl der Nebenwirkungen:</u>	50
Phenylbutazon	16
Oxyphenbutazon	16
Monophenylbutazon	1
Metamizol	17
Davon tödlich verlaufend:	3 (6 %)
Todesursache: 3 x Agranulocytose	
bedingt durch Metamizol	

Fortsetzung der Tab. Nr. 44

II. Verbrauch von Pyrazolderivaten:

laut Angaben:

24,2 Mill. E. Tabletten

III. Bevölkerungszahl:

etwa

8 Millionen

Folgerung aus obengenannten Angaben:

1. Der durchschnittliche Pro-Kopfverbrauch liegt bei 3 Tabletten.
 2. Auf einen Verbrauch von 480 000 Tabletten errechnet sich das Auftreten einer schweren Nebenwirkung.
 3. Alle drei Todesfälle sind durch Metamizol bedingt (Dip-yrone) eine dem Amidopyrin sehr verwandte Substanz. Alle drei starben an den Folgen einer Agranulocytose.
 4. 6 % beträgt der Prozentsatz der Letalität.
 5. Wenn jeder Patient 3 x 1 Tablette das ganze Jahr verbraucht haben würde, läge die Häufigkeit schwerer Nebenwirkungen bei 0,23 %.
-

Tab. Nr. 45

ZAHLENGABEN ÜBER PYRAZOLDERIVATBEDINGTE NEBENWIRKUNGEN
DER ARZNEIMITTELKOMMISSION VON AUSTRALIEN - (Zeitraum
1.10.65 - 1970).

Fortsetzung Tab. Nr. 45

I. <u>Anzahl der Nebenwirkungen:</u>	66
alle durch Phenylbutazon bedingt!	
davon mit tödlichem Ausgang	1
Todesursache: Aplastische Anämie.	
II. <u>Verbrauch von Phenylbutazon:</u>	
Ungefährer Verbrauch nach Teilan-	
gaben errechnet:	135 Mill. Tabletten
Verschreibungen von 1964-70	3,4 Millionen
Bevölkerungszahl im Jahre	
1968 etwa	12 Millionen

Folgerung aus obengemachten Angaben:

1. Der durchschnittliche Pro-Kopfverbrauch liegt bei etwa 3,1 Tabletten.
 2. Auf einen Verbrauch von etwa 2 Millionen Tabletten würde sich etwa eine schwere Nebenwirkung errechnen.
 3. 1,6 % der schweren Nebenwirkungen enden tödlich.
 4. Selbst wenn man annimmt, daß jeder Patient das ganze Jahr hindurch 3 x 1 Tablette täglich verbraucht, würde die Häufigkeit schwerer Nebenwirkungen (auf etwa 1818 Patienten kommt nur eine derartige Erkrankung) 0,06 % betragen.
-

GESAMTLETALITÄT BEI SCHWEREN NEBENWIRKUNGEN:

Bei schweren Nebenwirkungen ist die Zahl der Fälle mit tödlichem Ausgang ziemlich hoch. Sie liegt im Durchschnitt bei etwa 20 % (Siehe Tabelle Nr. 46).

Tab. Nr. 46

AUTOR/ARZNEI- MITTELKOMMISSION	NEBENWIR- KUNGEN	TÖDLICHER AUS- GANG	PROZENT- ZAHL	MEDIKA- MENT
Neuseeland	34	3	8,8	Oxyphen- + Phenyl- butazon
Schweden	50	3	6	Pyrazol- derivat
Australien	86	1	1,1	Pyrazol- derivat
Dunlop Committee/ London				
Phenazone + Propyphenazone	11	1	9	
Amidopyrin + Dipyron	8	1	12,5	
Nifenazone	29	0	0	
Phenylbutazon	639	171	26,6	
Oxyphenbutazon	228	56	24,5	
Gesamt				
Dunlop-Committee:	915	229	25	Pyrazol- derivat

TÖDLICH VERLAUFENDE NEBENWIRKUNGEN:

Tödlich enden vor allem die hämatologischen Nebenwirkungen.
Die höchste Letalitätquote hat die aplastische Anämie, die

Tab. Nr. 47

Häufig tödlich verlaufende Pyrazolderivat - NW

NEBENWIRKUNG	hauptsächlich bedingt durch	± in %
I. HÄMATOLOGISCHE		
1. AGRANULOCYTOSE	Aminopyrin, Dipyrone, Phenylbutazon, Oxyphen- butazon, Nifenazon	10 - 50%
2. LEUKÄMIE	Phenylbutazon, Aminopyrin	im 1. Jahr ca 60 %
3. ANÄMIE		
a. Blutungsanämie	Phenylbutazon, Oxyphenb.	um 20%
b. hämolytische	Antipyrin, Aminopyrin Phenylbutazon	um 8%
c. aplastische	Phenylbutazon, Aminopy- rin, Oxyphenbutazon	im 1. Halbj. bis 75%
4. THROMBOPENIEN	Aminopyrin, Phenylbuta- zon, Oxyphenbutazon	um 30%
II. HAUT		
1. Lyell - Syndrom	Phenylbutazon, Oxyphen- butazon	25 - 30%
2. Stevens - Johnson S.	Phenylbutazon, Oxyphenb.	bis 25%
III. NIERE		
akutes Nierenversagen	Phenylbutazon, Aminopyr.	bis 30%
IV. LEBERSCHÄDIGUNG	Phenylbutazon	8 - 34%
V. GASTRO-INTESTINALTR.		
Komplikationen d. Ulcera	Phenylbutazon, Oxyphen- butazon	bis 20%
VI. VERGIFTUNG (akut)	Antipyrin, Aminopyrin Phenylbutazon, Oxyphen.	5 - 10%

in nahezu 3/4 aller Fälle einen fatalen Ausgang nimmt. Selten führt die akute Vergiftung zum Tod (Nur in 5 - 10 % der Fälle). In Tabelle Nr. 47 sind die schweren Nebenwirkungen aufgeführt, bei denen es häufig zu einem tödlichen Ausgang kommt. Bei der Agranulocytose sind es bis zu 50 %, bei der Leukämie im ersten Halbjahr um die 60 %. Das Lyell-Syndrom endet in etwa 30 % mit dem Tode des Patienten. Gastro - intestinale Komplikationen führen in 20 % zum Tode. -

SCHLUSS:

Wenn man sich längere Zeit mit dem Problem "Nebenwirkungen nach Pyrazolderivaten" intensiv beschäftigt hat, neigt man allzu leicht dazu, das Risiko einer solchen Therapie gewaltig zu überschätzen. Manch einer - auch Arzneimittelkommissionen, die nur die Nebenwirkungen registrieren, nicht aber die vielen Fälle sehen, bei denen diese Arzneimittel Hervorragendes geleistet haben, bilden hier keine Ausnahme - ist der Überzeugung, daß es besser sei, auf die Anwendung der Pyrazolone ganz zu verzichten. Das Hauptargument ist, daß der hiermit behandelte Patient durch seine Krankheiten, z. B. Rheumatismus, selbst kaum in unmittelbarer Lebensgefahr schwebt, daß aber eine Behandlung mit einem Pyrazolderivat manchem den raschen Tod (Agranulocytose, aplastische Anämie, etc.) bringen kann.

Dies ist manchmal der Fall. Doch ist zu bedenken, daß bei einer klugen Dosierung des Pyrazolons und unter strenger Beachtung der Kontraindikation die schweren, lebensbedrohenden Nebenwirkungen ein Minimalrisiko darstellen (allergische, dosisunabhängige Reaktionen), wie es leider allen wirksamen Medikamenten zu eigen ist.

Ihre geringe Toxizität spiegelt sich auch in den meist erfolglosen Suizidversuchen wieder (Siehe Kapitel akute Vergiftungen).

Ein weiteres Beispiel: In einem Zeitraum von mehr als 10 Jahren, in denen mehr als 50 Millionen Patienten mit dem

Pyrazolderivat "Phenylbutazon" behandelt worden sind, wurden nur 51 Todesfälle bekannt, die ihre Ursache in einer Pyrazolderivattherapie gehabt haben können.

Auf der anderen Seite ist die hervorragende Wirksamkeit dieser Arzneimittel unbestritten, so daß man auch in Zukunft die Pyrazolderivate therapeutisch einsetzen sollte. -

ZUSAMMENFASSUNG:

Mit Hilfe der Veröffentlichungen in der medizinischen Fachliteratur der letzten zehn Jahre (1959-69) und durch Auswertung des statistischen Materials, das von den Arzneimittelkommissionen mehrerer Länder freundlicherweise zur Verfügung gestellt worden ist, wird versucht, die Art und Höhe des Risikos einer Pyrazolderivateinnahme in therapeutischen und toxischen Dosen festzustellen. Hierbei gab es folgende Ergebnisse:

Gefürchtet sind die hämatologischen Schädigungen, die man vor allem dem Aminopyrin und dem Dipyron anlastet (Agranulocytose, aplastische Anämie, Thrombocytopenie, etc.). Vorwiegend ältere, weibliche Patienten werden von ihnen betroffen. Die Häufigkeit ihres Auftretens liegt im Promillbereich.

Noch seltener sind die Schädigungen der Niere, der Leber und des Herzens. Von diesen Nebenwirkungen werden pro Jahr auf der Welt nur wenige registriert. -

Schädigungen der Haut und des Gastro - Intestinaltrakts sind

zwar relativ häufig, aber in den meisten Fällen nur leichte Schädigungen.

Vergiftungsfälle, die sehr selten auftreten, sind in 5 - 10 % tödlich. Die Toxicität der Pyrazolderivate ist, vom Antipyrin abgesehen, sehr gering, so daß man viele Gramm des Mittels einnehmen muß, um die minimale Letaldosis zu erreichen.

Am Schluß werden die Pyrazolderivate mit Arzneimitteln ähnlicher Wirkung, aber anderer chemischer Struktur verglichen (Salicylate, Indomethacin) und festgestellt, daß der Unterschied in der Nebenwirkungshäufigkeit gar nicht allzu groß ist. -

Literaturverzeichnis:

=====

1. ACKROYD, J.F.:

Pathogenesis of thrombocytopenic purpura due to
hypersensitivity to sedormid

Clin. Sci., 7, 249 - 285 (1949)

2. ANTRESIAN, B., ROTH, M.J. and TRAVEL, M.E.:

Toxic hepatitis following the use of phenylbuta-
zon (butazolidin): report of a fatal case.

J. Indiana med. Ass., 51, 161 - 165 (1958)

3. ANDERES, W.:

Über einen Fall von "toxic epidermal necrolysis"
mit schweren Augenkomplikationen

Ophthalmologica (Basel),

145, 291 - 296 (1963)

4. ARDEN, G.P.:

Value of phenylbutazone in orthopaedic conditions

Rheumatismn., 10, 644 - 46 (1954)

5. ARMSTRONG, F.B. and SCHERBEL, A.L.:

Review of toxicity of oxyphenbutazone. Report of
thrombocytopenic purpura

J.A.M.A., 175, 614 - 615 (1961)

6. ARON, E.:
zitiert nach von Rechenberg, H.K. (1961)
7. AUSTRALIAN DRUG EVALUATION COMMITTEE:
Adverse reactions to pyrazoles on Australian market.
For the period 1 October 1965 to 18. Februar 1970
lists of adverse reactions, 18. Februar 1970
non published statistics
8. AUSTRALIAN DRUG EVALUATION COMMITTEE:
Consumption of pyrazoles under the pharmaceutical
benefits scheme (National Health Act)
non published statistics, 18. Februar 1970
9. BAERLOCHER, W.:
Butazolidin prevention of postoperative thrombo-
embolism with special considerations of urological
cases
Schweiz. med. Wschr. 87 (24) Suppl.
750 - 751 (1957)
10. BANDMANN, H.-J.:
Arzneimittalexantheme durch Pyrazolderivate
Vortrag auf dem Internationalen Rheumatologen
Kongress (Prag), (1969)

11. BATES, T.:
Phenylbutazone
Pediatrics, 17, 967 (1956)
12. BAUMGARTNER, H., SCHEITLIN, W., and VON RECHEN-
BERG, H.K.:
Beidseitige Nierenrindennekrose nach Pyrazolbe-
handlung
Dtsch. med. Wschr. 92, 1075 - 1077 (1967)
13. BEAN, R.H.D.:
Phenylbutazone and leukaemia: A possible
association
Brit. med. J., 2, 1552 - 1555 (1960)
14. BEANSTEAD, J.G.:
Death of two patients treated by phenylbutazone
Brit. med. J., 1, 774 (1953)
15. BEGEMANN, H.:
Praktische Hämatologie
Georg Thieme Verlag (Stuttgart) (1969)
16. BEICKERT, A. and MAIWALD, D.:
Tödliches Krankheitsbild mit Purpura hyperglobinaemica
und Polymyositis nach Phenylbutazon

- Muench. med. Wschr., 110, 2690 - 2693 (1968)
17. BELART, W.:
Butazolidin als Antirheumatikum
Dtsch. med. Wschr., 18, 129 (1953)
18. BELART, W.:
zitiert nach v. Rechenberg, H.K. (1961)
19. BEROVIC, Z.:
Die Behandlung entzündlicher und anderer Formen
des Rheumatismus mit Tomanol
Med. Welt, 22, 1246 - 1250 (1964)
20. BEYER, G.:
Clinical statistical studies of therapeutically
induced struma in rheumatism in childhood
Z. Rheumaforsch., 25, 96 - 104 (1966)
21. BIELEN, E. and KNAKOWA, B.:
Acute poisoning with scorbo-pyrim in a 2 year
old boy
Wiad. Lek., 20, 1301 - 1302 (1967)
22. BLOCH-MICHEL, GORINS, A. and MEYEROVITCH, A.:
Les Accidents Renaux De La Phenylbutazone
Press. Med. (Paris), 74, 2671 - 2674 (1966)

23. BOCK, H.E.:

Therapie der Agranulocytose

Dtsch. med. Wschr., 90, 1722 - 1725 (1965)

24. BOIXET, E.B.:

Efectos secundarios de la Fenilbutazona

Rev. Esp. Reum., 11, 44 - 55 (1966)

25. BOLTON, R. and BARRIE, H.:

Acute renal failure after phenylbutazone

Brit. med. J., 1, 334 (1955)

26. BOURNE, W.A.:

Butazolidin

Lancet, 264, 47 (1953)

27. BOWERS, V.H.:

Butazolidin

Brit. med. J., 1, 617 (1953)

28. BRAUCH, F.:

Magen-Darm-Komplikationen bei Phenylbutazon-Behandlung

Internist., 1, 468 - 471 (1960)

29. BRIGHI, W. and GOBBI, U.:

Ricerche sul comportamento delle transaminase
glutammico-ossalacetica e glutammico-piruvica
nell'avvelenamento accidentale acuto da fenil-
butazone nel bambino

Minerva Pediatr., 15, 252 - 256 (1963)

30. BROWN, R.A.P- and CURRIE, J.P.:

Butazolidin

Lancet, 2, 682 (1952)

31. BRUCK, E., FEARNLEY, M.E., MEANOCK, I. and
PATLEY, H.:

Phenylbutazone therapy: relation between toxic
and therapeutic effects and blood level

Lancet, 1, 225 - 228 (1954)

32. CADMAN, E.F. and LIMONT, W.:

Phenylbutazone and Leukaemia

Brit. med. J., 1, 798 (1962)

33. CARPENTIER, E.:

Un cas de Syndrome de Lyell

Arch. Belg. Derm. et Syph. (Brüssel),

21, 363 (1965)

34. CASEY, T.P.:

Drug - induced blood dyscrasias

New Zea. med. J., 67, 599 (1968)

35. CAST, I. P.:

Phenylbutazone and Leukaemia

Brit. med. J., 2, 1569 - 70 (1961)

36. CHALMERS, I.M. and McCARTHY, D.D.:

Phenylbutazone Therapy associated with
Leukaemia

Brit. med. J., 1, 747 (1964)

37. CHATTERAL, R.D.:

Fatal reaction to Phenylbutazone in a patient
with Reiter disease

Brit. J. vener. Dis., 44, 151 -153 (1968)

38. CHATTERJEA, J.B.:

Leukaemia and Phenylbutazone

Brit. med. J., 2, 875 (1964)

39. CLINICO PATHOLOGIC CONFERENCE:

Agranulocytosis and anuria during phenylbutazone
therapy of rheumatoid arthritis

Am. J. med., 30, 268 - 280 (1961)

40. CUDOWICIZ, L. and JACOBS, J.H.:

Phenylbutazone (Butazolidin) in treatment of
chronic arthritis

Lancet, 1, 223 (1953)

41. DAVIES, H.R., BARTER, R.W., GEE, A. and
HIRSON, C.:
Observations on the use of "Butazolidin" in
arthritis
Brit. med. J., 2, 1392 - 94 (1952)
42. DEBENHAM, G.P.:
Ulcer of the caecum during oxyphenbutazone
therapy.
Canad. med. Ass. J., 94, 1182 - 1183 (1966)
43. DISCOMBE, G.:
Agranulocytosis caused by amidopyrine avoidable
cause of death
Brit. med. J., 1, 1270 - 1273 (1952)
44. DOMANASIEWICZ, M. and LEWANDOWSKA, J.:
Acute renal insufficiency and toxic damage of
the liver in the course of poisoning with rheumo-
pirin in a 4 1/2 year old girl
Przegląd Lek. (Krakow), 22, 373 - 374 (1966)
45. DOMENJOZ, R.:
Mitt. 8. Int. Rheumakongr., Genf 1953
cited by von Rechenberg, H.K. (1961)

46. DOUGAN, L. and WOODLIFT, H.J.:

Acute Leukaemia associated with Phenylbutazone
Treatment: A review of the literature and report
of a further case
Med. J. Aust., 1, 217 (1965)

47. DRTEL, J. and SANDA, Z.:

Veränderungen der Magenschleimhaut nach Gebrauch
einiger Antiasthmatica und Analgetika-Antipyretika
Z. inn. Med., 23, 236 - 240 (1968)

48. DÜRRIGL, Rh. and VITUS, M.:

Verbesserte Verträglichkeit bei Phenylbutazon-
Präparaten
Muench. Med. Wschr., 111, 564 - 569 (1969)

49. DUDLEY HART, F. and BOARDMAN, P.L.:

Trial of Nifenazone
Brit. Med. J., 1, 1553 - 1554 (1964)

50. DUNLOP-COMMITTEE London:

"Extracts from the Register of Adverse Reactions"
For the periode Nov. 64 to Dez. 67 (1969)
Non pulished statistics of adverse effects and
consumption of Pyrazoles.

51. DVORAK, K. and BLAZKORA, E.:

Acute thrombocytopenic purpura after phenylbutazone
therapy (Gesz)

Vnitr. Lek., 11, 1000 - 1003 (1965)

52. EBENER, H.:

Erythrodermie mit tödlicher Anurie nach Irgapyrin

Ther. Umschau, 14, 109 - 112 (1957)

53. EGER, W.:

Der Einfluß des Butazolidins auf die Schilddrüse.

Arch. exper. Path. et Pharm.

225, 170 - 172 (1955)

54. ENGLEMAN, E.P., KRUPP, M.A., RINEHART, J.F.,

FINE, M., BRUCK, E.K., BARBOUR, A.G., FARQUARR,

J.W., et JONES, R.C.:

Uncommon and serious reactions to phenylbutazon.

A clinico-pathologic study.

Ann. Rheum. Dis., 12, 351 - 353 (1953)

55. ENGLEMAN, E.P., KRUPP, M.A., RINEHART, J.F., JONES,

R.C. and GIBSON, J.R.:

Hepatitis following ingestion of phenylbutazone.

J.A.M.A., 156, 98 - 101 (1954)

57. ERYLEV, A.J.:

Drug - induced blood dyscrasias

J.A.M.A., 188, 531 - 532 (1964)

58. FÄRBER, D. and von LIEL, E.:

Phenylbutazon-Vergiftung im Kindesalter

Anästh. Prax., 2/1, 11 (1967)

59. FEILDMANN, H.A.:

Proceedings of the annual meeting

Ann. Rheum. Dis., 11, 299 (1952)

60. FEIEREIS, H.:

Einweisungsdiagnose: Ischiasneuritis.

Unklare Anämie

Internist. prax. (Muenchen),

5, 399 - 401 (1965)

61. FISHER, (1960):

zitiert nach Muscat-Baron, J.M. (1966)

62. FOOD and DRUG ADMINISTRATION/issued:

Report on Aminopyrine and Dipyrone

By the Ad Hoc Scientific Advisory Committee on
Aminopyrine and Dipyrone,

Washington November 16, (1964)

63. FRAUMANI, J.F.:
Bone Marrow Depression induced by Chlor-
amphenicol or Phenylbutazone. Leukaemia and
other sequelae.
J.A.M.A., 201, 828 - 834 (1967)
64. FRAUMANI, J.F. and MILLER, R.W.:
Epidemiology of human Leukaemia: Recent Ob-
servations
J. Nat. Cancer Inst., 38, 593 - 605 (1967)
65. FREELAND, D., STOREY, G. and THOMPSON, M.:
Treatment of rheumatoid arthritis with Phenyl-
butazone
Lancet, 264, 1227 - 1229 (1953)
66. GARRETT, J.V.:
Phenylbutazone and Leukaemia
Brit. Med. J., 1, 53 (1961)
67. GAUDIN, G. and KUZELL, W.:
Aspects cliniques et physiologiques de la
phénylbutazone
Sem. Hop. Paris, 80, 42 - 43 (1953)
68. GAULTIER, M., FOURNIER, E., GERVAIS, P., GROCEIX,
A. and FREIJAVIELLE, J.P.:

Intoxication volontaire aigue a la phenyl-
butazone. Anurie, Guérison
Boll. Soc. Med. Hop. (Paris),
113, 317 (1962)

69. GOLD, S.C.:
Drug eruption
Brit. J. Derm (London), 78, 549 - 550 (1966)
70. GOLDING, J.R., HAMILLTON, M. G. and MOODY, H.E.:
Monocytic Leukaemia and Phenylbutazone
Brit. Med. J., 1, 1673 (1965)
71. GOMERSALL, R., WILSON, A.E. and MEHRA, S.K.:
Reaction after dichlorophenazone
Lancet, 2, 1416 - 1417 (1966)
72. GRAY, I.W. and MERRICKS, E.Z.:
Evaluation of certain newer products in arthritis
therapy
J. Med. Soc. New Jersey,
50, 456 - 461 (1953)
73. GREIF, St.:
Experimentelle und klinische Untersuchungen
über Butazolidin
Wien. med. Wschr., 106, 36 - 39 (1956)

74. GUCKELBERGER, M. and DÜBI, B.:
Klinische Erfahrungen mit Delta - Butazolidin
Praxis, 51, 1730 - 1733 (1967)
75. GUTH, G.:
zitiert nach Streicher, E. (1964)
76. HART, G.D.:
Acute Leukaemia following Phenylbutazone-
therapy
Canad. Med. Ass. J., 91, 449 - 450 (1964)
77. HASSELMANN, C.M.:
zitiert nach Höfer, W. und Hönemann, W. (1965)
78. HAUSWALDT, Ch., HUNSTEIN, W., and PERINGS, E.:
Amidopyrin-Agranulocytose mit gleichzeitiger
Erythroblastopenie
Dtsch. med. Wschr., 91, 1832 - 1836 (1966)
79. HEATH, D.:
Necrosis of the rectum complicating
Agranulocytosis due to Amidopyrine
Proc. roy. Soc. med. 61, 502 - 503 (1968)

80. HELLE, S.:

zitiert nach Höfer, W. und Hönemann, W. (1965)

81. HEILMEYER, L., HARWERTH, H.G., DOXIE, J. and
KRAUSS, R.:

Klinische und experimentale Untersuchungen über die
Wirkungen von Butazolidin und seine Anwendung bei
Leukämien, neoplastischen Prozessen
Arzneimittel Forsch., 3, 161 - 175 (1953)

82. HERRMANN, W.P., HOPPEFELD, G. and BERNING, H.:

Über Nierenentzündungen nach Irgapyrin-Behandlung
Zeitschr. Klin. Med., 154, 302 - 313 (1956)

83. HEIL, W. and NIEBAUER, G.:

zitiert nach Reich, A.-L. und Vogel, P.G. (1969)

84. HILLMANN:

zitiert nach Oppermann, J. (1967)

85. HIRSCH, W.:

Beitrag zur Therapie magensensibler Rheumatiker
Ther. Geg. (Berlin),
105, 1450 - 1457 (1966)

86. HÖFER, W. and HÖNEMANN, W.:

Epidermolysis acuta toxica (Lyell) nach
Phenylbutazon mit nachfolgender Kerato-
malazie

Dtsch. Gesundh. - Wes.,

21, 938 - 942

(1966)

87. HUGULEY, C. M., Jr.:

Agranulocytosis induced by Dipyrone. A hazardous
Antipyretic and Analgetic.

J.A.M.A., 189, 938 - 941

(1964)

88. IBE, K.:

Irgapyrin Vergiftung eines Kindes mit tödlichem
Ausgang und besonderer Beachtung der Veränderungen
im Elektrokardiogramm.

Arch. Toxik., 22, 349 - 372

(1967)

89. JAEGER:

zitiert nach Höfer W. und Hönemann, W. (1966)

90. JAFFE, E.R. and HELLER, P.:

Methaemoglobinanaemia in man

Process in Hematology, Vol IV, pp - 71, edited

by Moore, C.V. and Brown, E.B., New York: Grune

and Stratton

91. JOHNSON, B., McD. and LARKIN, I.A.:
Phenylbutazone and renal function
Brit. Med. J., 2, 1088 - 1089 (1956)
92. JENSEN, M.K. and ROLL, K.:
Phenylbutazone and Leukaemia
Acta. Med. Scand., 188, 505 - 513 (1965)
93. JUSHKEVICH, L.B.:
Changes in the hematopoietic function in workers
Of pyramidon industry (in Russian)
Gig. Trud. Prof. Zabolev (Moskva),
9, 50 - 52 (1965)
94. JUUL, J.:
Acute poisoning with Butazolidin
Act. Paed. Scand., 54, 503 (1965)
95. KAMP, K.H. and WOLLWEBER, A.:
Klinische Erfahrung mit Phenylbutazon.
Therapeutischer Wirkungsbereich und Nebenwirkungen.
Med. Welt (Stuttgart),
7, 345 - 350 (1964)

96. KAPLAN, S.S. and FINK, M.E.:
Drug induced agranulocytosis
Conn. Med. (New Haven), 32, 32 - 35 (1968)
97. KAUFMANN, P.:
Comparison between anticoagulants and Butazolidin in prevention of thromboembolism
Schweiz. med. Wschr., 87 (24) Suppl.,
755 - 759 (1957)
98. KELLY, M.:
The antirheumatic value of phenylbutazone
Arch. Internat. Rheum., 5, 438 - 450 (1962)
99. KLING, D.H.:
Proceedings of the annual meeting
Ann. Rheum. Dis., 11, 299 (1952)
100. KNEZEVIC, St., HIRTZLER, R.:
zitiert nach Höfer, W. und Hönemann, W. (1965)
101. KOBIERSKI, R.:
zitiert nach Streicher, E.: (1964)
102. KOWALEWSKI, S., ROTHAUWE, W. and HACKE, H.:
Über drei Fälle von Irgapyrin-, Butazolidin- und
Tomanol-Intoxication im Kindesalter.

Ann. Paed. (Basel), 202, 43 - 57 (1964)

103. KRACKE, R.R. and PARKER, F.P.:

Relationship of drug therapy to agranulocytosis

J.A.M.A., 105, 960 - 966 (1935)

104. KUSKE, H. and BAUMGARTNER, P.:

zitiert nach Höfer, W. and Hönemann, W.: (1965)

105. KUZELL, W.C., SCHAFFARZICK, R.W., BROWN, B. and MANKLE, E.A.:

Phenylbutazone (Butazolidin) in rheumatoid arthritis and gout.

J.A.M.A., 149, 729 - 734 (1952)

106. KUZELL, W.C., SCHAFFARZICK, R.W., NAUGLER, W.E. GAUDIN, G. and MANKLE, E.A.:

Phenylbutazone: further clinical evaluation.

Arch. Int. Med., 92, 646 - 661 (1953)

107. KUZELL, W.C. and SCHAFFARZICK, R.W.:

Phenylbutazone (Butazolidin) and Butapyrin: study and clinical effects in arthritis and gout.

California Med., 77, 319 - 325 (1952)

108. LANCET, 1951:
cited by Todd, R.G.:
"Extra Pharmacopoeia", Martindale
The Pharmaceutical Press 25. Edition (1967)
109. LARCAN, A.:
Acute Optalidon poisoning in adults (Fr)
Ann. Med. Nancy, 4, 719 - 725 (1965)
110. LAWSON, A.A.H. and MACLEAN, N.:
Renal disease and drug therapy in rheumatoid
arthritis
Ann. Rheum. Dis., 25, 411 - 449 (1966)
111. LAY, W.H.:
Drug - induced haemolytic reactions due to
antibodies against the Erythrocyte / Dipyrone
complex
Vox. Sang., 11, 601 -610 (1966)
112. LEAVESLEY, G.M., STENHOUSE, N.S., DOUGAN, L. and
WOODLIFT, H.J.:
Phenylbutazone and Leukaemia. Is there a rela-
tionship?
Med. J. Aust. (Sydney), 2, 963 - 965 (1969)

113. LEVY, M., SICHERE, R.M., and VAN PETEGHEM, J.:
Phenylbutazone et fonction rénale
Rev. Rhum., 24, 111 - 118 (1957)
114. LIPSETT, M.B. and GOLDMAN, R.:
Phenylbutazon toxicity: report of a case of
acute renal failure
Ann. Inter. Med., 41, 1075 - 1079 (1954)
115. LÜLLMANN, H.:
Die Nebenwirkungen von Phenylbutazon
Dtsch. med. Wschr., 87, 30 - 34 (1962)
116. MAUER, E.F.:
The toxic effects of Phenylbutazone (Butazolidin).
Review of the literature and report of the twenty-
third death following its use.
New. Eng. J. Med., 253, 404 - 410 (1955)
117. McCARTHY, D.D. and CHALMERS, T.M.:
Hematological complications of Phenylbutazone
therapy. Review of the literature and report of
two cases.
Canad. Med. Ass. J.,
90, 1061 - 1067 (1964)

118. McCARTHY, T.M. and JACKSON, R.T.:
Hepatic necrosis and other visceral mani-
festations with Phenylbutazone therapy
Brit. Med. J., 2, 240 - 242 (1955)
119. McDONALD, F.D., LAZARUS, G.S. and CAMPBELL, W.L.:
Phenylbutazone Anuria
Southern Med. J. (Birmingham),
60, 1318 - 1323 (1967)
120. MENGUY, R.:
Influence of Phenylbutazon on the gastric secretion
of mucus
Proc. soc. exp. Bio. and Med. (New York),
125, 1108 - 1111 (1967)
121. MEYLER, L. and HERXHEIMER, A.:
Side effects of drugs
Excerpta Medica Foundation (Amsterdam)
Volume V (1966)
122. MEYLER, L. and HERXHEIMER, A.:
Side effects of drugs
Excerpta Medica Foundation (Amsterdam)
Volume VI (1968)

123. MIATELLO, J.R., GOTLIEB, D., CARBAJAL, B.F.
and SADLER, R.N.:

Síndrome nefrótica consecutivo a la inyección
de fenilbutazona: a propósito de 3 observaciones
Prensa. Med. Argent., 46, 2551 - 2558 (1959)

124. MIESCHER, P. and VORLÄNDER, K.:

Immunpathologie in Klinik und Forschung
Georg Thieme Verlag (Stuttgart) (1961)

125. MOESCHLIN, S. and WAGNER, K.:

Leukocytenagglutinine als Ursache von Agranu-
locytosen (Pyramidon, etc.)
Schweiz. med. Wschr., 82, 1104 - 1106 (1952)

126. MOHR, J.A. and MARSHALL, R.A.:

Fatal granulopenia: The case against Aminopyrine
Drugs
J. Oklahoma State Med. Ass.,
62, 247 - 249 (1969)

127. MOISSE, R.:

Les ulcères médicamenteux de la grande courbure
gastrique. Reflexions à propos de deux observations
Rev. Med. Liege, 21, 373 - 377 (1966)

128. MOLL, W.:
Basal Synopsis der Rheumatherapie
Progress in Drug Research Volume 12 / Birk-
häuser Verlag (Basel und Stuttgart) (1967)
129. MUSKAT-BARON, J.M. and FREEMANN, D.M.:
Toxic hepatitis following Phenylbutazone
therapy
Brit. J. Clin. Pract., 20, 437 - 439 (1966)
130. NELSON, D.A. and BERRY, R.G.:
Neurological manifestations of Antipyrine
poisoning
Delaware Med. J. (Wilmington),
39, 57 - 63 (1967)
131. NEW ZEALAND COMMITTEE ON ADVERSE DRUG REACTIONS
Second Annual report
New Zealand, Wellington, gouvernement
printer (1967)
132. NEW ZEALAND COMMITTEE ON ADVERSE DRUG REACTIONS
Third Annual report
New Zealand, Wellington, gouvernement
printer (1968)
133. NEW ZEALAND COMMITTEE ON ADVERSE DRUG REACTIONS

Information about the approximate consumption
of Phenylbutazone and Oxyphenbutazon in 1968
Letter of December 22, 1969 (1969)

134. OPPEL, O.:

Augenbeteiligung bei toxischer Hautschädigung
Ber. Deutsch. Opht. Ges., 65, 52 - 60 (1964)

135. OPPERMANN, J.:

Strumabildung durch Phenylbutazonbehandlung
der Rheumatoid-Arthritis
Deutsch. Gesundh., 22, 2236 - 2239 (1967)

136. PASCHOUD, J.M.:

Vasculitis allergica durch Phenylbutazon.
Dermatologica (Basel), 133, 76 - 86 (1966)

137. PERERS, D. and SJOBERG, S.G.:

Acute Leukaemia, Leukemoid reaction and Leukocytosis
after treatment with Oxyphenbutazone (Sv.)
Sv. Läkartidn., 63, 53 - 56 (1966)

138. PETIT, R. and HERBAUT, M.:

Un cas d'intoxication accidentelle par la butazolidine
chez un enfant de 15 mois. Guérison par exanguino-
transfusion.
Arch. franc. pediat., 12, 108 - 114 (1955)

139. PLOTKIN, B.J.:
On acute Pyramidon poisoning (in Russian)
Terapeut. Ark. (Moskva), 37, 112 - 114 (1965)
140. FRANKERD, R.A.J.:
Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency
Proc. roy. Soc. Med., 57, 506 - 508 (1964)
141. PRETTY, H.M., GOSSELIN, G., COLPRON, G. and
LONG, L.-A.:
Agranulocytosis: A report of 30 cases
Canad. Med. Ass. J., 93, 1058 - 1064 (1965)
142. PRESSCOTT, L.F.:
Analgesics
Practitioner, 200, 84 - 92 (1968)
143. RAWLIS, W.D.:
Diskussionsbeitrag
Ann. rheum. Dis., 12, 352 (1953)
144. RAVAULT, P., MAITREPIERRE, J., LAMBERT, R. and
BOURRAT, C.:
Hémorragies rectales et hématuries au cours de
traitements par la phénylbutazone.
Lyon. Medical., 102, 5 - 11 (1959)

145. V. RECHENBERG, H.K.:
Butazolidin
Georg Thieme Verlag (Stuttgart) (1961)
146. REICH, A.-L. and VOGEL, P.G.:
Das Lyell-Syndrom
Muench. Med. Wschr., 111, 2258 - 2267 (1967)
147. RICHARDSON, J.H. and ALDERFER, H.H.:
Acute renal failure caused by phenylbutazone
New. Eng. J. Med., 268, 809 - 811 (1963)
148. RITLAND, S.:
Stevens-Johnsons Syndrom etter Behandling med
Tanderil
R. norske Lageform,
88, 2021 - 2022 (1968)
149. RCDRIGUEZ, J.E.:
zitiert nach Streicher, E. (1965)
150. RÜCKL, H. and SPANN, W.:
zitiert nach Höfer, W. and Hönemann W. (1966)
151. ROTH, J.L.A.:
Role of drugs in protection of gastroduodenal
ulcers

J.A.M.A., 187, 418 - 422 (1964)

152. RUITER, M.:

Über die sogenannte Arteriолitis (Vasculitis)
allergica cutis

Hautarzt, 8, 297 (1957)

153. RUITER, M.:

A case of allergic cutaneous vasculitis
(arteriолitis allergica).

Brit. J. Derm., 65, 77 (1953)

154. SCHETTLER, G.:

Innere Medizin Band I. und II.

Georg Thieme Verlag (Stuttgart) (1970)

155. SCHEITLIN, W. and JEANNERET, P.:

Über akute Nierenschädigungen unter
Phenylbutazon-Therapie.

Schweiz. med. Wschr., 87, 881 - 885 (1957)

156. SCHEUER-KARPIN, R.:

Myeloblastic Leukaemia after analgesic
drugs (a common aetiology for acute leukaemia
und granulocytopenia).

Haematologia Polonica, 3, 33 - 45 (1959)

157. SCHMID, E., HEINKEL, K., JANSEN, W., MEYTHALER, CH., SCHÖFFER, S. and TAUBER, O.:

Therapeutische und Klinisch-pharmakologische
Beobachtungen mit Oxyphenbutazon (Tanderil)
und anderen entzündungshemmenden Stoffen der
Pyrazolongruppe

Med. Welt, 4, 227 - 231 (1967)

158. SCHULZ, K.H. and SCHMIDT, P.:

Fixe Exantheme durch drei verschiedene Arznei-
mittel mit getrennter Lokalisation. Beitrag
zur Frage der Barbituratallergie.

Z. Haut. Geschlechtskr.,

42, 561 - 566 (1967)

159. SCHULTZE-RHONDORF:

zitiert nach Oppermann, J. (1965)

160. SCHUPPLI, H.:

Perivascularitis nodosa, Demonstrationen
Dermatologica (Basel),

118, 337 - 338 (1959)

161. SCHUPPLI, H.:

zitiert nach Höfer, W. und Hönemann, W. (1966)

162. SCHUSTER, E.:
Gefahren der modernen Rheumatherapie
Dtsch. Ges. wesen, 21, 491 - 493 (1965)
163. SCONFIENZA, G.:
Emorragia renale da fenilbutazone
Min. Med., 47, 475 - 478 (1956)
164. SCOTT:
zitiert nach Oppermann, J. (1965)
165. SCURO, LA., NACCARATO, R., FAGIOLO, V.,
PREVIATO, G. and RIZZO, A.:
Ittero Epatocellulare per Intossicazione
acuta da Fenilbutazone
Policlin. Sez. Pra. (Roma),
74, 525 - 537 (1967)
166. SEIFERT, A.:
Renale Komplikationen nach Phenylbutazon
Dtsch. Ges. wesen, 21, 929 - 932 (1966)
167. SELECTA:
Amidopyrin: Im Schußfeld der FDA
Selecta, 6, 1556 - 1557 (1964)

168. SEN, S. and SIDDIQUE, K.K.H.:
Phenylbutazone and Leukaemia
Bull Inst. Postgrad Med Educ Res,
6, 23 - 24 (1964)
169. SEZE de, S., LEVERNIEUX, J.:
La phénylbutazone injectable en rhumatologie
Press. med., 62, 203 - 205 (1954)
170. SHAFAR, J.:
Phenylbutazone - induced Pericarditis
Brit. Med. J., 2, 795 - 797 (1965)
171. SIRKO, B. and HANKISS, J.:
Über die akute Wirkung von Phenylbutazon
auf den Wasserhaushalt.
Z. inn. Med., 17, 1071 - 1073 (1962)
172. SOLOMONSON:
zitiert nach Selecta 6, 1556 (1964)
173. SPERLING, I.L.:
Three years experience with oxyphenbutazone
in the treatment of rheumatic disorders
Appl. Ther., 6, 117 - 120 (1964)

174. STELZER, W.:

Metabolismus der Pyrazolderivate

Dissertation (Erlangen)

in Vorbereitung

175. STEPHENS, C.A., YEOMAN, E.E., HOLBROOK, W.P.,

HILL, D.F. and GOODIN, W.L.:

Benefits and toxicity of phenylbutazone

in rheumatoid arthritis

J.A.M.A., 150, 1084 - 1086

(1952)

176. STEINBROKER, O.:

zitiert nach v. Rechenberg, H.K.

(1961)

177. STILLER, J.:

Epidermolysis Lyell bei Psoriasis exsudativa

Z. Haut. Geschlechtskr.,

42, 341 - 344

(1967)

178. STOEBER, E.:

zitiert nach von Rechenberg, H.K.

(1961)

179. STOIA, I.:

Erfahrungen an 130 mit Phenylbutazon be-

handelter Rheumakranker

Z. Rheuma-Forsch., 16, 146 - 150

(1952)

180. STRANDBERG, B.:

Phenylbutazone in the treatment of rheumatic diseases.

A survey and clinical report.

Acta. rheum. Scand. Suppl., 19, 35 (1965)

181. STREICHER, E.:

Akutes Nierenversagen nach therapeutischer
Anwendung von Phenylbutazon

Dtsch. Med. Wschr., 89, 429 - 436 (1964)

182. SWEDISH COMMITTEE ON THE EVALUATION OF ADVERSE
REACTIONS TO DRUGS

a) Reports from 1965 till 1968 about adverse
effects after Pyrazoles, Stockholm

b) Proceedings of the fifth International
Congress on Medical Records
27 th - 31. May 1968, Stockholm) (65-70)

c) letter about the consumption of Pyrazoles
letter from Jan. 29, 1970 (1970)

183. TEUTSCH, W.:

Komplikationen der Steroid- und Phenylbutazon-
behandlung

Zbl. Chir., 93, 926 - 935 (1968)

184. THIERFELDER, S., EULITZ, M. and KARL, M.-L.:
Immunologische Studien an einem Pyramidon-
Leukocytenantikörper
Klin. Wschr., 45, 78 - 83 (1967)
185. THIERFELDER, S., MAGIS, C., SAINT,-PAUL, M.
and DAUSETT, J.:
Die Pyramidon - Agranulocytose. Eine immunhämato-
logische Studie.
Dtsch. med. Wschr., 89, 506 - 512 (1964)
186. THORNTON:
zitiert nach Bolton, R. and Barrie, H. (1955)
187. THORPE, G.J.:
Leukaemia and Phenylbutazone
Brit. Med. J., 1, 1707 (1964)
188. THUNE, S.:
Comparison of phenylbutazone and Monophenyl-
butazone (Mobutazon), especially in respect
to the incidence of side effects.
Acta. Rheum. Scand., 13, 63 - 80 (1967)

189. TOOD, R.G.:
"Extra Pharmacopoeia", Martinale
The Pharmaceutical Press 25. Auflage,
London (1967)
190. TOUSSAINT, C.-M, BRAUMAN, J., SMULDERS, T.
and LAMBERT, P.-P.:
Anurie mortelle par phenylbutazone
Acta. clin. Belg., 10, 224 - 243 (1955)
191. TRIGGER, D.J.:
Reaction after dichlorphenazone
Lancet, 1, 106 (1967)
192. WEIRICH, E.G.:
zitiert nach Höfer, W. und Hönemann, W. (1966)
193. WEISMANN, J.I. and BLOOM, B.:
Anuria following phenylbutazone therapy
New. Engl. J. Med., 252, 1086 - 1087 (1955)
194. WESSEL, G.:
Zur strumigenen Wirkung des Phenylbutazons
Dtsch. Ges. wesen 23, 1640 - 1642 (1967)

195. WILHELMINI, G.:

Beitrag zur Frage der Stimulation des
Hypophysen-Nebennieren-Systems durch
Pyrazole

Arch. exper. Path. Pharmacol.,

222, 169 - 171

(1954)

196. WILSON, D.:

Phenylbutazone

Lancet, 1, 1231 - 1232

(1953)

197. WOODLIFT, H.J. and DOUGAN, L.:

Acute leukaemia with phenylbutazone

Brit. med. J., 1, 744

(1964)

198. WRAMMER, Th.:

A case of poisoning with 10 grams of Buta-
zolidin

Acta. Rheum. Scand., 3, 82 - 91

(1957)

199. ZERNECHEL, C.F.:

Aminopyrine and agranulocytosis. Review and
report of six cases.

North. Carolina Med. J.,

28, 91 - 98

(1967)

An dieser Stelle bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. Dr. E. Weinig, dem Leiter des Instituts für Rechtsmedizin, für die Überlassung eines Arbeitsplatzes und die Übernahme des Koreferats.

Frau Prof. Dr. Dr. M. Geldmacher- v. Mallinckrodt danke ich aufrichtig für die Überlassung des Themas und ihre vielfältigen und wertvollen Anregungen bei der Anfertigung dieser Arbeit.

Herrn Studienreferendar Dieter Götz für die Übersetzung der russischen Arbeiten.

Herrn Gorzel danke ich für die Anfertigung der Aufnahmen.

Lebenslauf

Am 25. April 1943 kam ich als erstes Kind des Ehepaars Stephan Söder und Sophie, geb. Bittel, in Aschaffenburg/Bayern zur Welt.

Gegen Kriegsende siedelte unsere Familie nach Hallstadt bei Bamberg über.

Dort besuchte ich die Volksschule und anschließend das Deutsche Gymnasium in Bamberg, das ich 1965 mit dem Abitur abschloß.

Im Wintersemester 1965/66 nahm ich das Medizinstudium an der Friedrich-Alexander Universität Erlangen - Nürnberg auf. 1966 legte ich das Vorphysikum, 1968 das Physikum ab.

Im Sommersemester 1969 begann ich am Institut für Rechtsmedizin der Universität Erlangen - Nürnberg mit meiner Doktorarbeit.

Das Medizinische Staatsexamen legte ich am 28. 1. 1972 ab.

Zur Zeit bin ich als Medizinalassistent am Städtischen Krankenhaus zu Bamberg angestellt.

Seit dem 17. Juli 1970 bin ich mit der Bankangestellten Hannelore Söder, geb. Beyer, verheiratet und habe zwei Söhne. -

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel.22990